STIINTA PENTRU TOTI

5

C. MAXIMILIAN

Călătorie în universul genetic uman

Știința pentru toți

Cunoștințe despre om și societate

MC/h2.

COLECȚIA „ȘTIINȚA PENTRU TOȚI"
apare sub egida
CONSILIULUI NAȚIONAL
AL
FRONTULUI UNITĂȚII SOCIALISTE

C. MAXIMILIAN

Călătorie în universul genetic uman

17 decembrie 1977
- Constanța

EDITURA ȘTIINȚIFICĂ ȘI ENCICLOPEDICĂ
București, 1977

Coperta colecției: EUGEN KERRY

Redactor: LAURA MĂRGINEANU
Tehnoredactor: CONST. IORDACHE

CUVÎNT ÎNAINTE

Genetica, știința eredității, este una dintre cele mai fascinante și mai tulburătoare realizări ale acestui secol. A început modest, prin a descifra modul de transmitere al caracterelor ereditare și a reușit, în mai puțin de opt decenii, să contribuie la modificarea universului genetic al microorganismelor — deocamdată.

Genetica a pătruns adînc în microcosmosul ereditar. Cu ajutorul ei au fost descoperiți cromozomii, a fost elucidată, parțial este adevărat, structura lor, în sfîrșit, știm multe despre gene și despre sinteza proteinelor. Și mai uluitor, intrăm direct în domeniul „imposibilului", au fost realizate primele gene artificiale.

Evident, aceste performanțe au aruncat lumini noi asupra biologiei umane. Astfel, medicina a înțeles că numeroase malformații congenitale grave sînt expresia unei simple anomalii cromozomale. Poate și mai impresionantă a fost concluzia că mutațiile genice sînt una dintre cele mai importante cauze ale patologiei umane. Medicina trece astfel, necesar, printr-o perioadă de profunde restructurări.

Tot genetica ne-a permis să privim de pe alte poziții geneza lumii vii și apoi drumul unor celule primitive spre actuala diversitate de specii. Ea a adus

dovada palpabilă că noi păstrăm în universul nostru ereditar urmele îndelungatei noastre evoluţii. Avem gene comune cu iarba şi cu fluturii, cu leii şi cu vulturii şi multe gene comune cu marile maimuţe.

Genetica ne-a explicat şi individualitatea. Este o certitudine că fiecare dintre noi reprezintă un eveniment unic în istoria vieţii, deoarece fiecare dintre noi are un univers genetic unic. Am înţeles că sîntem produsul hazardului şi al necesităţii, al aceloraşi factori care au generat viaţa în toate colţurile universului în care au găsit un minim de condiţii favorabile.

În sfîrşit, ingineria genetică, marele vis al biologiei, a devenit o realitate, una dintre cele mai generoase promisiuni ale ştiinţei. De acum încolo noi vom controla evoluţia pe mica noastră planetă.

Dar în ciuda remarcabilelor noastre progrese, mai avem multe probleme de rezolvat. Ce ştim, de pildă, despre acele procese care transformă un ou într-un individ? Mult prea puţin. Ce ştim despre relaţia dintre ereditate şi viaţa psihică? Ne aflăm printre ipoteze. Am putea enumera numeroase alte necunoscute. Dar nu acesta este aspectul cel mai important. Important este că omenirea a găsit drumul la capătul căruia se află răspunsurile.

Genetica a încetat astfel să mai fie o ştiinţă teoretică. A venit momentul să ne întrebăm cum vom utiliza imensul ei potenţial creator. Pentru prima dată în istoria acestei ştiinţe, geneticienii sînt de acord că ei vor fi responsabili de felul cum vor fi aplicate propriile lor descoperiri. S-ar putea, de pildă, ca în curînd să fim în măsură să modificăm universul genetic al speciei umane. Dar o vom face oare? Ne vom asuma responsabilitatea de a crea indivizi deosebiţi de noi? Iată una dintre cele mai tulburătoare întrebări ce se ridică la acest sfîrşit de secol. Este prematur să răspundem. Vrem să credem că genetica se va limita doar

să corecteze „erorile naturii", accidentele ereditare. Acesta va fi unul dintre cele mai impresionante succese ale veacului următor. Oricum, genetica va ajuta la rezolvarea multor probleme cu care se confruntă lumea contemporană.

STRUCTURA MATERIALULUI GENETIC

Apariţia celulei a fost una dintre cele mai uluitoare performanţe ale vieţii. Celula, acest miracol de organizare, este unitatea fundamentală de organizare a tuturor fiinţelor vii. Ea „ar putea fi comparată cu o uzină care dă naştere la alte uzine. În fapt, ea este o uzină: cu diversificarea ei, cu reglarea ei, cu centrul său motor şi cu ramificaţiile ei. În loc să producă materiale ca toate uzinele noastre, ea produce o nouă uzină . . .", spune marele genetician francez Monod.

Dar această remarcabilă uzină n-ar putea funcţiona, nu s-ar putea reproduce, generînd uzine cu aceeaşi structură, dacă n-ar avea un aparat informaţional capabil să asigure în acelaşi timp şi stabilitatea celulei, şi posibilitatea ei de a se modifica în funcţie de solicitările mediului sau, mai bine spus, de a se adapta solicitărilor mediului ambiant. Acest sistem este reprezentat de acidul dezoxiribonucleic (ADN), existent în orice celulă. El conţine trei tipuri de molecule diferite: baze purinice (adenina şi guanina) şi pirimidinice (timina şi citozina); o pentoză (dezoxiriboza); un radical fosforic. Fiecare bază se uneşte cu o moleculă de dezoxiriboză în poziţia 1 şi cu un radical fosforic în poziţia 3. Această unitate constituie un dezoxiribonu-

cleotid. La rîndul lor, nucleotidele se combină între ele formînd polinucleotide (fig. 1).

J. D. Watson şi F. Crick au demonstrat că ADN-ul este constituit din două lanţuri polinucleotidice, care formează aşa-numita dublă elice. În exterior, aceasta este formată din molecule de dezoxiriboză legată prin radicali fosforici, iar în interior, din baze purinice şi pirimidinice unite prin punţi de hidrogen. O bază purinică dată se leagă cu o anumită bază pirimidinică. Astfel, adenina se uneşte cu timina şi guanina cu citozina. Este un model aproape universal. Pentru uşurinţa înţelegerii, modelul a fost comparat cu o scară la care barele sînt formate din dezoxiriboză şi fosfor, iar treptele din baze (fig. 2). Cîţiva bacteriofagi — virusuri ale bacteriilor — nu au decît un singur lanţ de ADN.

ADN-ul este suportul genetic, singura bază materială a eredităţii (numai unele virusuri au ARN în loc de ADN). Numeroase dovezi fac din această afirmaţie o dogmă. Iată numai două dintre ele: una clasică şi una foarte recentă. Vom începe cu o dovadă cunoscută de mult.

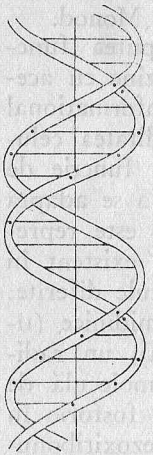


Fig. 1 Schema structurii unei molecule de ADN. Cele două „panglici" reprezintă lanţurile de zahar-fosfat, iar „treptele" — legăturile bază-bază care menţin structura (după Watson şi Crick).

Prin transformare se înţelege modificarea caracterelor unui organism, în urma recombinării ADN-ului propriu cu un ADN străin. Să dăm un exemplu. Există numeroase tipuri de pneumococ (bac-

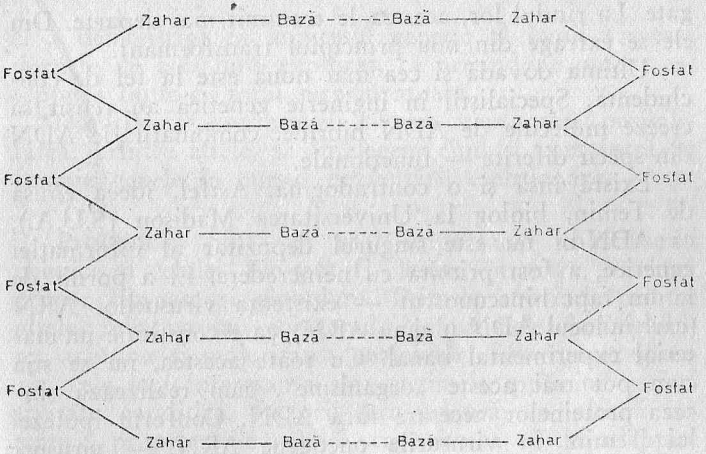


Fig. 2 Schema unei molecule de ADN cu două lanţuri de zahar-fosfat şi unirea bazelor.

terie care cauzează pneumonia), fiecare caracterizat printr-o structură chimică specifică a capsulei sau a învelişului extern. Capsula este formată dintr-un polizaharid. Specificitatea capsulei este asigurată de natura subunităţilor glucidice. În urma unei mutaţii, un pneumococ îşi pierde capacitatea de a mai sintetiza polizaharidul caracteristic. Dacă un asemenea pneumococ lipsit de capsulă (deoarece nu mai sintetizează polizaharidul respectiv) este cultivat în prezenţa unui extras din alt tip de pneumococ capsulat şi, evident, a unui polizaharid, se obţin bacterii capsulate.

Se conchide uşor că o substanţă prezentă în extract a transformat bacteriile necapsulate în bacterii capsulate. Această substanţă, care a primit numele sugestiv de principiu transformant, nu este altceva decît ADN-ul. Că este aşa o demonstrează alte fapte. Odată transformată, celula transmite descendenţilor caracterele cîşti-

gate. La rîndul lor, acestea le transmit mai departe. Din ele se extrage din nou principiul transformant.

Ultima dovadă şi cea mai nouă este la fel de concludentă. Specialiştii în inginerie genetică au reuşit să creeze molecule de ADN hibride, combinaţii de ADN din specii diferite — funcţionale.

Există însă şi o contradogmă. Astfel, ideea emisă de Temin, biolog la Universitatea Madison (S.U.A.), că ADN-ul nu este singurul depozitar al informaţiei genetice, a fost primită cu neîncredere. El a pornit de la un fapt binecunoscut — existenţa virusurilor ARN (care în locul ADN-ului au ARN), care constituie un material experimental banal. Cu toate acestea, nu se ştia cum pot trăi aceste „organisme", cum realizează sinteza proteinelor necesare fără ADN. Conform ipotezei lui Temin, în virusurile oncogene ARN — virusuri care induc tumori — există o enzimă specifică, transcriptaza inversă (reverstranscriptaza), care permite sinteza ADN-ului pe o matriţă de ARN.

$$\text{ARN} \xrightarrow{\text{transcriptaza inversă}} \text{ADN} \rightarrow \text{ARN} \rightarrow \text{proteină}$$

Era aproape de neimaginat! Să construieşti o genă pornind nu de la un filament de ADN, ci de la produsul ei direct. Teoria a fost strălucit confirmată şi i-a adus lui Temin Premiul Nobel.

La sfîrşitul anului 1971, Phil Leder şi, aproape simultan, S. Spiegelman au reuşit să sintetizeze ADN complementar ARN-ului mesager (ARNm) al hemoglobinei. Evident, o asemenea realizare presupunea obţinerea unui ARNm pur. El a fost extras din reticulocite — eritrocite tinere. Restul a fost opera transcriptazei inverse. Rezultatul, o copie complementară ARN-ului mesager, un filament de ADN care a generat o dublă elice.

Odată cu experienţa lui Leder, transcriptaza inversă şi-a cîştigat un loc major în genetică. Descoperirea

ei a demonstrat că universul genetic al lumii vii este departe de a fi bine explorat, că oricînd ne putem aştepta la fapte cu totul surprinzătoare.

Datorită transcriptazei inverse vom avea posibilitatea, printre altele, să înţelegem cînd şi cum intră în funcţie genele în cursul dezvoltării embrionare.

Proteinele. Sînt cei mai importanţi constituenţi chimici ai celulei. Ele pot fi clasate, în mare, în două grupe: fibroase şi globulare. Primele cuprind, printre altele, miozina sau colagenul, iar ultimele, hemoglobina, tripsina şi majoritatea enzimelor. Sub raport genetic, cele mai interesante sînt enzimele, proteine cu activitate catalitică, factori care asigură, în ultimă instanţă, proprietăţile celulei, capacitatea ei de adaptare la un mediu dat sau fenotipul cu toate particularităţile lui (prin fenotip se înţelege totalitatea caracteristicilor manifestate de un organism). După cum scriau geneticienii nord-americani Hartman şi Suskind, „proteinele sînt molecule extrem de versatile. În structura lor este înscrisă informaţia care le învaţă ce să facă" (activitate catalitică), „unde să meargă" în celulă (organizare intracelulară) şi „cînd şi cum să acţioneze" (controlul funcţiei prin interacţiune cu alte proteine, mici activatori sau inhibitori). O moleculă de proteină este formată din unul sau mai multe lanţuri polipeptidice, fiecare fiind alcătuit dintr-un ax principal, din care se ramifică lanţuri laterale de aminoacizi sau reziduuri principale, mici compuşi care conţin azot. Deşi se cunosc numeroşi aminoacizi, în majoritatea proteinelor se întîlnesc numai 20. Aşa cum remarcau tot Hartman şi Suskind, „utilizarea aproape universală a numai 20 de aminoacizi pentru sinteza unor proteine foarte diferite este una dintre regulile enigmatice ale naturii. Putem presupune că în cursul evoluţiei au fost

încercați și alți aminoacizi, dar ei nu au prezentat nici un avantaj și nici un dezavantaj pentru organism".

Proteinele diferă între ele prin lungimea lanțului polipeptidic și prin conținutul în aminoacizi. Insulina — hormon secretat de celule specializate din pancreas —, de pildă, este constituită din două lanțuri, unul de 21 de aminoacizi, celălalt de 20, iar ACTH-ul, un hormon hipofizar care controlează activitatea glandei suprarenale, este ceva mai lung: 39 de aminoacizi. Unele proteine sînt bogate într-un aminoacid și sărace în altul. Se cunosc proteine care nu conțin triptofan. Aceasta este structura primară. Lanțul polipeptidic suferă apoi o spiralare — structura secundară — iar aceasta se pliază ca un pachet de vată hidrofilă — structura terțiară. Ideea centrală este că structura primară condiționează structura terțiară.

Codul genetic. Să ne oprim o clipă asupra celor două noțiuni fundamentale: structura ADN-ului și succesiunea caracteristică a aminoacizilor. Așa cum am mai arătat, ADN-ul este constituit din patru baze, iar proteinele din 20 de aminoacizi. Pornind de la această premisă trebuie să admitem că există o relație între succesiunea bazelor și cea a aminoacizilor. Altfel nu ne-am putea explica întreaga diversitate a proteinelor.

Sistemul prin care aranjamentul unităților elementare ale ADN-ului determină succesiunea aminoacizilor se numește cod genetic. În cursul anilor s-au propus mai multe tipuri de cod genetic. Era evident de la început că o pereche de baze nu poate codifica un aminoacid (deoarece nu există decît patru perechi de baze nu s-ar codifica decît patru aminoacizi). De asemenea, nu se putea concepe un cod bazat pe două baze succesive: $4 \times 4 = 16$, deoarece numărul de aminoacizi este mai mare. Nu mai rămîne decît o singură posibilitate, și anume ca un aminoacid să fie codificat de

trei baze: $4 \times 4 \times 4 = 64$. Unitatea genetică ce corespunde unui aminoacid se numește codon sau triplet (tabelul 1).

Tabelul 1

Codul genetic (după Asimov, 1962)

A		G		C		U	
4 nucleotide							
AA	AC	GA	GC	CA	CC	UA	UC
AG	AU	GG	GU	CG	CU	UG	UU
16 nucleotide							
AAA	ACA	GAA	GCA	CAA	CCA	UAA	UCA
AAG	ACG	GAG	GCG	CAG	CCG	UAG	UCG
AAC	ACC	GAC	GCC	CAC	CCC	UAC	UCC
AAU	ACU	GAU	GCU	CAU	CCU	UAU	UCU
AGA	AUA	GGA	GUA	CGA	CUA	UGA	UUA
AGG	AUG	GGG	GUG	CGG	CUG	UGG	UUG
AGC	AUC	GGC	GUC	CGC	CUC	UGC	UUC
AGU	AUU	GGU	GUU	CGU	CUU	UGU	UUU
64 de codoni (triplete)							

Deci un codon codifică un aminoacid. Dintre cele 64 de combinații posibile, 61 îndeplinesc într-adevăr această funcție. Dar deoarece nu există decît 20 de aminoacizi, înseamnă că mai mulți codoni codifică același aminoacid (codul este degenerat). De pildă, codonii GCU, GCC, GCA și GCG codifică alanina. Rămîn și trei codoni liberi — UAA, UAG și UGA. Ei au de fapt un rol important: sînt semnale de terminare sau de sfîrșit de lanț. Mai exact, prezența lor anunță terminarea sintezei lanțului.

Se naște o nouă întrebare: este codul suprapus sau nu? Imaginea care urmează ilustrează cele două posibilități. În prima ipoteză fiecare al doilea nucleotid face parte din două triplete. Asimov a demonstrat că

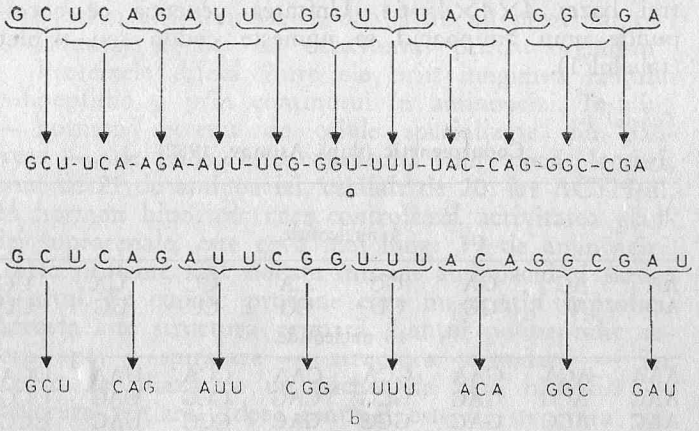


Fig. 3 *a* Cod genetic suprapus; *b* cod genetic nesuprapus.

un asemenea cod este improbabil. El impune anumite limitări care îi diminuează valoarea. Astfel, un triplet CCU trebuie să fie urmat de un codon care începe cu U. Selecţia naturală nu putea să aleagă o asemenea modalitate. Ea ar fi redus substanţial şansele mutaţiilor de a ameliora structura genetică a purtătorilor. Să presupunem că o „literă" care face parte din doi codoni a fost înlocuită. Simultan doi aminoacizi au fost substituiţi. Este puţin probabil ca multe proteine astfel remaniate să continue să fie funcţionale. Firesc, cea mai bună opţiune a selecţiei a fost codul nesuprapus.

Codul genetic este una dintre cele mai mari victorii ale selecţiei naturale. Odată descoperit, el a fost „îngheţat". Codul este astfel universal, fiind acelaşi la microorganisme, plante şi animale. Secvenţa codonilor în ARN-ul mesager determină ordinea aminoacizilor în proteine. Totalitatea codonilor din ADN care

participă la sinteza unui lanţ polipeptidic formează o *genă structurală* sau *cistron.* Dacă proteina are mai multe lanţuri polipeptidice, aşa cum este hemoglobina, ea se află sub controlul mai multor gene, situate în acelaşi cromozom sau în cromozomi diferiţi.

Acizii ribonucleici. ADN-ul şi mai rar ARN-ul sînt purtătorii informaţiei genetice. Această proprietate este obligatoriu corelată cu secvenţa bazelor. Dar cum reuşeşte organismul să treacă de la o succesiune specifică de baze la o succesiune specifică de aminoacizi? Realizarea procesului reclamă o serie de structuri, un intermediar care să vehiculeze informaţia genetică de la ADN spre citoplasmă, spre locul de sinteză a proteinelor, şi un transportor al aminoacizilor necesari sintezei. Aceste sarcini sînt preluate de acizii ribonucleici. Ei au o structură fundamental similară cu cea a ADN-ului, cu diferenţa că în locul dezoxiribozei se găseşte riboză şi în locul timinei, uracil. În sfîrşit, ARN este aproape întotdeauna constituit dintr-un singur lanţ de polinucleotide.

Există trei tipuri principale de ARN: — ARN mesager (ARNm), care poartă informaţia ce asigură sinteza proteinelor. Este sintetizat în nucleu, pe o matriţă de ADN, sub acţiunea unei enzime specifice (proces numit transcripţie). Conform regulilor de complementaritate, adenina se uneşte cu uracilul, timina cu adenina, guanina cu citozina, citozina cu guanina.

ADN			ARN
	A	U	
	T	A	
	G	C	
	C	G	

La procariote — celule al căror material genetic se găseşte sub formă de filamente simple de ADN, şi care n-au nucleu bine definit — numai o mică parte din ADN este transcris în acest fel. El intervine în ultima fază a sintezei proteinelor (traducţie); — ARN

ribozomal (ARNr) este unul dintre constituenţii ribozomilor; — ARN de transfer (ARNt) este „căraşul" aminoacizilor citoplasmatici spre ribozomi. El este format din aproximativ 80 de baze dispuse într-o structură în formă de treflă cu patru foi. Există 20 de tipuri de ARNt, fiecare transportînd un singur aminoacid. Specificitatea lor este asigurată de o structură particulară, *anticodonul,* situat la una dintre extremităţi. El se fixează pe codonul corespunzător din ARNm. La altă extremitate se găseşte o secvenţă citozină-adenină, cu ajutorul căreia se fixează aminoacidul.

Sinteza proteinelor are loc în ribozomi.

Ribozomii sînt adevărate uzine în care se „montează" proteinele. Ei sînt constituiţi din două subunităţi, una mare, formată din doi acizi nucleici (două tipuri de ARN) şi 34 de proteine, şi una mai mică, formată dintr-un singur ARN şi 21 de proteine. Surprinzător este faptul că toate cele 55 de proteine au fost identificate (fig. 4). Fiecare dintre aceste proteine are o compoziţie particulară de aminoacizi. Nu toate proteinele ribozomale sînt însă prezente în toţi ribozomii. Se pare că acest fapt are o importanţă deosebită. S-ar putea ca fiecare celulă să cuprindă grupe diferite de ribozomi, fiecare dintre ele avînd o funcţie bine definită. Dar s-ar putea la fel de bine ca ei să fie specializaţi în realizarea unei anumite etape din sinteza unei proteine.

S-a reuşit să se localizeze aceste proteine şi să se stabilească funcţia lor. Iată cîteva date. Antibioticele sînt eficace numai dacă reuşesc să inhibe sinteza proteinelor bacteriene. Şi reuşesc, deoarece interacţionează cu una dintre proteine. În ipoteza în care proteina suferă însă o mutaţie, antibioticul devine ineficace. Dar care anume proteină sau proteine sînt implicate în sensibilitatea la antibiotice? Răspunsul este

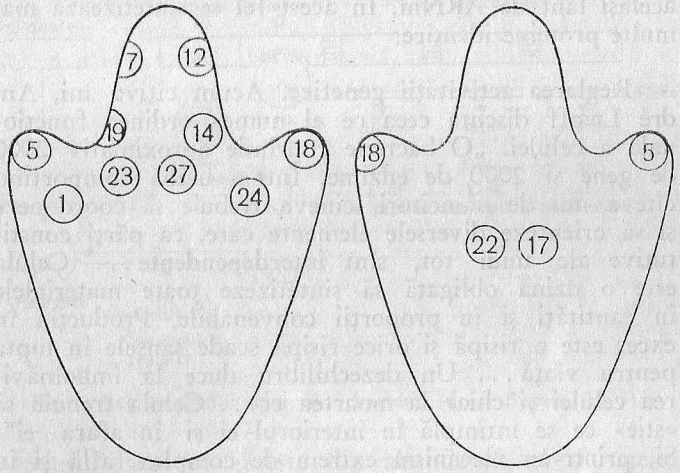


Fig. 4 Subunitatea mare a ribozomului. Localizarea proteinelor pe faţa anterioară şi pe cea posterioară (după Stoeffler, 1974).

cert. Proteina 12 din subunitatea mică este implicată în sensibilitatea la streptomicină, iar proteina 5, în rezistenţa la spectinomicină.

Studiul comparat al proteinelor ribozomale a deschis un drum nou în evoluţionism. Cu cît două specii sînt mai apropiate filogenetic, cu atît au un număr mai mare de proteine similare.

Aşadar, în ribozomi are loc sinteza proteinelor. Fiecare ribozom are două puncte, unul aminoacid şi unul peptidic. Pe primul se fixează ARNt care aduce cu sine un aminoacid specific. Apoi, cînd ribozomul se mişcă de-a lungul ARNm, ARNt se mută pe punctul polipeptidic şi astfel aminoacidul transportat se adaugă lanţului polipeptidic în formare. Ar mai trebui adăugat că mai mulţi ribozomi „citesc" în acelaşi timp

același lanț de ARNm. În acest fel se sintetizează mai multe proteine identice.

Reglarea activității genetice. Acum cîțiva ani, André Lwoff discuta ceea ce el numea ordinea funcțională a celulei. „O bacterie cuprinde aproximativ 2000 de gene și 2000 de enzime. Într-o uzină comportînd cîteva mii de muncitori, cineva trebuie să coordoneze și să orienteze diversele elemente care, ca părți constitutive ale unui tot, sînt interdependente... Celula este o uzină obligată să sintetizeze toate materialele în cantități și în proporții convenabile. Producția în exces este o risipă și orice risipă scade șansele în lupta pentru viață... Un dezechilibru duce la îmbolnăvirea celulei și chiar la moartea ei... Celula trebuie să «știe» ce se întîmplă în interiorul ei și în afara ei". Și, printr-un mecanism extrem de complex, află și în acest fel „știe" ce, cînd și în ce cantitate produce.

Aceasta înseamnă că vechiul concept de genă trebuie revizuit. Experimental s-a demonstrat că există mai multe tipuri de gene. Sinteza ARN și deci și a unor proteine specifice este asigurată de gene speciale numite gene structurale. Adiacent se află o genă operatoare (gena operator) care, răspunzînd necesităților celulei, permite sau nu funcționarea genelor structurale. Lîngă gena operator se găsește o altă genă, numită promotor. Acest complex de gene se numește *operon.* Întregul sistem se găsește sub controlul unei gene reglatoare, care decide dacă gena structurală va funcționa sau nu. Reglarea se face prin intermediul unei substanțe specifice denumită represor. Gena reglatoare este situată la o oarecare distanță pe operon.

Și acum să revenim la reglarea genetică, descoperită de F. Jacob și F. Monod. Ei au demonstrat că reglarea funcționează cibernetic, produsul final al lanțului metabolic controlînd propria sa sinteză. Cînd

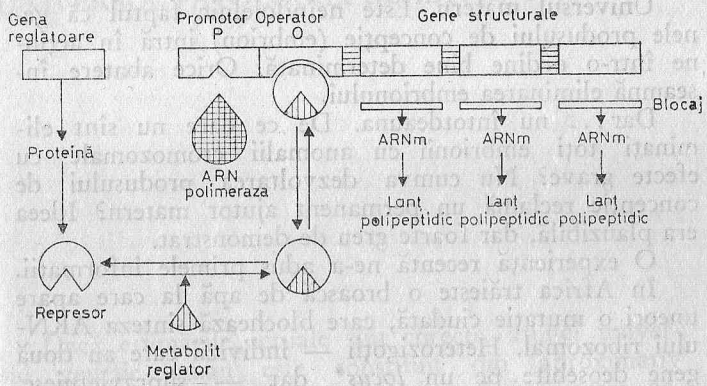


Fig. 5 Reglarea unui operon la bacterie (după Biserte, 1975).

produsul final se găsește din abundență, el se unește cu represorul și blochează astfel sinteza proteinei. În cazul în care produsul final este insuficient, genele structurale își reiau activitatea (fig. 5).

Dacă la bacterii mecanismul de reglare pare bine cunoscut, nu același lucru se poate spune despre eucariote (organisme ale căror celule au un nucleu adevărat, înconjurat de o membrană nucleară). Ar fi hazardat să extrapolăm cu prea multă ușurință ceea ce știm de la bacterii la organismele superioare. La acestea din urmă reglarea se face și la nivelul nucleului, și la cel al citoplasmei. Astfel, transcripția poate fi inhibată sau activată de histone și de celelalte proteine care iau parte la formarea cromozomului. De asemenea, ea este puternic influențată de anumiți hormoni.

În reglarea citoplasmatică intervin unele proteine, care par să se combine cu ARNm și care astfel inhibă sinteza proteinelor specifice. Reglarea sintezei proteinelor în organismele eucariote prezintă încă multe necunoscute.

Universul matern. Este neîndoielnic faptul că genele produsului de concepţie (embrion) intră în acţiune într-o ordine bine determinată. Orice abatere înseamnă eliminarea embrionului.

Dar... nu întotdeauna. De ce oare nu sînt eliminaţi toţi embrionii cu anomalii cromozomale cu efecte grave? Nu cumva dezvoltarea produsului de concepţie reclamă un permanent ajutor matern? Ideea era plauzibilă, dar foarte greu de demonstrat.

O experienţă recentă ne-a adus primele informaţii. În Africa trăieşte o broască de apă la care apare uneori o mutaţie ciudată, care blochează sinteza ARN-ului ribozomal. Heterozigoţii — indivizii care au două gene deosebite pe un *locus** dat — supravieţuiesc. Homozigoţii — indivizii care au două gene identice pe un locus dat — ar trebui să dispară curînd după fecundaţie. Spre stupefacţia embriologilor, ei ajung pînă în faza de mormoloc. Fenomenul nu are decît două explicaţii: materialul necesar dezvoltării a fost furnizat ori de către citoplasma oului, ori de către mamă. Dacă ultima explicaţie este corectă, ceea ce nu pare improbabil, atunci în viitor se vor putea compensa defecte enzimatice embrionare prin intermediul mamei.

* *Locus* = poziţia pe care o ocupă o genă într-un cromozom.

UNIVERSUL PATOLOGIEI GENETICE UMANE

Dacă estimările actuale sînt corecte, atunci universul genetic uman este constituit din aproximativ 100 000 de gene şi fiecare ar trebui să-şi păstreze nealterate structura şi funcţia. Un fenomen imposibil. Mutaţiile au apărut din momentul în care s-a format prima moleculă de acid nucleic şi vor continua să apară atîta timp cît vor exista speciile. Teoretic, toate genele pot deveni „victimele" unui agresor extern sau intern. Dacă toate mutaţiile ar avea efecte nocive, aşa cum s-a crezut foarte mult timp, numărul bolilor ereditare ar fi imens. Dar deşi genele se modifică, nu toate modificările au consecinţe importante sub raport clinic. De foarte multe ori efectele mutaţiei trec neobservate.

Totuşi numărul bolilor ereditare este destul de mare, peste 2000, fiind în continuă creştere. Pornind de la datele actuale şi considerînd că ritmul descoperirilor ar rămîne neschimbat, ceea ce este puţin probabil, atunci catalogul bolilor genetice va cuprinde la începutul secolului următor 10 000—12 000 de tulburări. Cifra pare mare, dar nu trebuie să uităm că aceeaşi genă poate suferi mai multe mutaţii, fiecare cu consecinţe relativ distincte. De pildă, sinteza hemoglobinei este controlată de două gene. Or, numai pînă acum

au fost identificate 200 de tipuri de hemoglobine anormale, cifră mult mai mică decît aceea teoretic posibilă. Altă genă, şi anume cea care controlează producerea enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, este cunoscută în mai mult de 60 de variante, dintre care unele au urmări mai mult sau mai puţin importante. Aşadar, sîntem încă departe de a fi descoperit întreaga panoramă a patologiei umane. S-ar putea ca multe dintre tulburările uşoare cărora medicina nu le acordă prea multă importanţă sau o parte din bolile bătrîneţii să nu fie altceva decît consecinţa unor mutaţii. Aceasta nu înseamnă că toate bolile ereditare sînt la fel de frecvente. Multe dintre ele sînt rare sau foarte rare, unele fiind observate o singură dată. Există însă şi boli ereditare frecvente, cu o distribuţie geografică largă, aşa cum sînt anemia cu celule falciforme sau deficienţa glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei.

Pe măsură ce posibilităţile noastre de investigaţie se ameliorează, devine mai clar că procentul purtătorilor de tulburări ereditare este mai mare decît am presupus. Conform ultimelor estimări, aproximativ 12% dintre toţi nou-născuţii au sau vor avea o tulburare oarecare de natură genetică. O bună parte dintre ele sînt uşoare, compatibile cu o viaţă normală. Numai 2—3% sînt importante.

Ce este însă o boală ereditară? În mod tradiţional, orice boală condiţionată de o mutaţie, moştenită de la unul sau de la ambii părinţi. Cu alte cuvinte, o boală genetică este rezultatul perturbării informaţiei genetice. Odată apărută, mutaţia tinde să se transmită din generaţie în generaţie, pînă cînd va fi eliminată de selecţia naturală (este vorba despre mutaţiile genice).

O boală poate fi determinată şi de o anomalie cromozomală. În funcţie de numărul genelor implicate, se deosebesc trei tipuri de boli ereditare:

— 1) Monogenice — condiţionate de o singură mutaţie genică. Ca atare, ele sînt singurele boli ereditare care se transmit în conformitate cu legile mendeleene — dominant, recesiv autozomal sau legat de sex. Frecvenţa lor variază de la o cercetare la alta atît de mult, încît nu se poate preciza care este incidenţa reală. De pildă, frecvenţa bolilor dominante oscilează între 0,08% în Canada şi 3,32% în Irlanda. Cea a bolilor recesive autozomale este relativ constantă, de 0,10—0,20%. Foarte rare sînt bolile recesive legate de cromozomul X: 0,04% (n-a fost inclus daltonismul, una dintre cele mai obişnuite anomalii ereditare);

— 2) Poligenice. În acest grup intră toate tulburările condiţionate de mai multe gene cu efecte aditive, în circumstanţe particulare de mediu;

— 3) Cromozomale. Este ultimul capitol intrat pe scena medicinii, un capitol în plină dezvoltare (vezi mai departe).

*

Deoarece fiecare genă are o funcţie specifică, fiecare mutaţie antrenează o tulburare caracteristică. Nu rareori însă factorii de mediu pot condiţiona apariţia unor tulburări cu totul similare celor induse genetic. Descoperirea cauzei bolii are o deosebită valoare practică. Dacă tulburarea este condiţionată de mediu (mezologică), riscul reapariţiei este mic. Dacă, dimpotrivă, este genetică, riscul creşte semnificativ. Să luăm ca exemplu microcefalia. Ea este în mod obişnuit rezultatul unei mutaţii recesive în formă homozigotă. Aceeaşi malformaţie poate fi condiţionată însă şi de iradierea embrionului, de rubeolă, de toxoplasmoză. Clinicianul nu poate face nici o distincţie între microcefalia genetică şi cea mezologică. Numai studiul

atent al dezvoltării sarcinii ne permite uneori să punem diagnosticul exact.

Şi mai complicată este problema bolilor ereditare, mai mult sau mai puţin similare clinic, condiţionate de mutaţii independente, cu mod de transmitere asemănător sau distinct. Aceste boli se numesc *genocopii.*

Retinita pigmentară, o tulburare gravă care duce la orbire, este condiţionată fie de o mutaţie dominantă autozomală, fie de una recesivă autozomală, fie de o mutaţie recesivă legată de sex.

Istoria naturală a patologiei moleculare. În anul 1908, la o conferinţă ţinută în faţa medicilor din Londra, Archibald Garrod a emis ideea că unele tulburări nu sînt nimic altceva decît simple erori înnăscute de metabolism. În această categorie de boli a inclus albinismul, alcaptonuria, cistinuria şi pentozuria. Toate au o serie de trăsături comune: apar în primele zile sau săptămîni de la naştere, au o evidentă concentrare familială, sînt relativ benigne. Alţi medici, contemporani cu Garrod, au adăugat o a patra caracteristică: copiii bolnavi provin deseori din părinţi consanguini.

Reproducem în continuare cîteva paragrafe din memorabila conferinţă a lui Garrod. „În zilele noastre cîştigă mereu mai mult loc idei foarte noi. Conceptul de metabolism în bloc este părăsit pentru cel de metabolism în compartimente. Îşi face loc insistent concepţia că fiecare pas succesiv în realizarea sau degradarea, nu pur şi simplu a proteinelor, a hidraţilor de carbon sau a grăsimilor în general, ci chiar a fracţiunilor individuale ale proteinelor şi a zaharurilor este opera unor enzime speciale, formate pentru fiecare scop particular... S-ar putea ca produşii intermediari formaţi în diverse etape să aibă numai o scurtă existenţă, fiind supuşi altor modificări, de îndată ce sînt

formaţi şi, astfel, orice metabolism să fie imaginat mai curînd ca o mişcare continuă decît ca o serie de paşi distincţi. Dacă eşuează un singur pas în acest proces, produsul intermediar existent în punctul de oprire va scăpa oricărei alte schimbări... Tot ceea ce se ştie despre metabolism tinde să arate că în asemenea circumstanţe produsul intermediar va fi excretat ca atare, în loc să fie transformat mai departe..." (Hsia, 1960).

În 1909, cînd genetica făcuse primii paşi, Garrod l-a întrebat pe Bateson, unul dintre pionierii noii ştiinţe, ce părere are despre transmiterea ereditară a bolilor pe care le observase. Acesta i-a dat singurul răspuns corect, şi anume că una dintre ele se transmite în concordanţă cu legile lui Mendel.

Garrod a intuit exact mecanismul apariţiei bolilor moleculare, arătînd că acestea au la bază o deficienţă enzimatică ce blochează un lanţ metabolic, produsul intermediar sau absenţa produsului final fiind responsabile direct de tot complexul clinic. Dar a trebuit să treacă 40 de ani pînă cînd ipoteza lui a fost verificată. În 1949, Pauling şi colegii lui au demonstrat că anemia cu celule falciforme, o anemie gravă, larg răspîndită în regiunile toride, este consecinţa unei leziuni moleculare a hemoglobinei. A fost începutul unuia dintre cele mai fructuoase capitole ale geneticii medicale (şi ale medicinii în general), capitolul patologiei moleculare, capitol care a revoluţionat gîndirea biologică.

În ultimii 25 de ani s-au descoperit cîteva sute de boli moleculare şi numărul lor creşte. Dar ele sînt relativ rare, cu puţine excepţii.

Mutaţii şi... mutaţii! Într-o familie s-a născut un copil cu polidactilie (cu un deget suplimentar), o malformaţie minoră şi relativ frecventă. El va transmite

anomalia copiilor săi şi aceştia mai departe. Ştim cu siguranţă că polidactilia este expresia unei singure mutaţii genice cu transmitere dominantă.

Într-o altă familie s-au născut doi copii cu o tulburare biochimică gravă, o deficienţă enzimatică condiţionată genetic. Şi ea este rezultatul unei mutaţii. Dar ce este, de fapt, o mutaţie genică? O modificare a informaţiei genetice, un fenomen mult mai complex decît bănuiam pînă acum cîţiva ani.

În linii mari, se deosebesc două feluri de dereglări ale expresiei genetice: calitative şi cantitative. Primele se traduc printr-o modificare a structurii, mai exact a succesiunii sau numărului aminoacizilor unei proteine oarecare. Dereglările cantitative corespund unei scăderi sau creşteri a nivelului unei proteine. În mod cu totul excepţional, aceste mutaţii condiţionează apariţia unei proteine pe care celula n-a mai sintetizat-o pînă atunci.

Iată deci că noţiunea de mutaţie se nuanţează. Ceea ce iniţial părea un fenomen unic se dovedeşte a fi mult mai complex. Dar... am vorbit numai despre consecinţele mutaţiei. Ce se întîmplă însă la nivelul genei? Sînt oare toate dereglările calitative şi cantitative efectul unui singur tip de mutaţie?

Un lanţ metabolic. Simplificînd faptele, să ne imaginăm că un lanţ metabolic oarecare este constituit din următoarele etape:

$$A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E$$

Procesul biochimic în întregime este reglat printr-un mecanism de *feed-back* asupra primei etape. Să presupunem că în urma unei tulburări genetice acest proces a fost întrerupt între punctele B şi C. În acest caz

va fi deficitar, în primul rînd, produsul E. Vor lipsi, de asemenea, produşii intermediari C şi D:

A B		c d e
normal		deficient

Uneori are loc o restructurare a lanţului metabolic. Produsul B, aflat în exces va fi metabolizat în intermediari anormali, B_1 şi B_2. Exemplul dat ne permite să înţelegem modul de apariţie a bolilor ereditare. Deseori tulburările clinice sînt consecinţa absenţei produsului final. Alteori se acumulează substanţa premergătoare blocajului, în cazul de faţă B, sau se dezvoltă o cale enzimatică accesorie, avînd drept rezultat formarea unor substanţe nocive, care pot bloca, de pildă, activitatea unor enzime.

Dacă existenţa unei deficienţe enzimatice nu pune probleme deosebit de dificile, determinarea leziunii moleculare este, nu de puţine ori, aproape imposibilă, cu mijloacele actuale de investigaţie. S-a reuşit totuşi să se demonstreze că în unele cazuri enzima este deficientă, iar în altele, este prezentă, dar inactivă. Din punct de vedere practic diferenţierea celor două tipuri de mutaţie nu are prea multă importanţă. Teoretic ea constituie însă o primă etapă pe drumul atît de complicat al înţelegerii diversităţii accidentelor genetice.

La nivel molecular pot surveni erori variate, cu consecinţe diferite. Pentru a ilustra această diversitate vom folosi o metodă pe care a utilizat-o şi Jean de Grouchy. Metoda constă în modificarea unui cuvînt, fie prin inversarea unor litere, fie prin dublarea, eliminarea sau adăugarea altora. În acest fel ne putem face o imagine mai clară a mutaţiilor.

Iată unul dintre versurile lui Al. Cerna-Rădulescu:

Și pe imensa lanurilor lavă	Variație normală
Și pe imensa lanurilor avă	Deleție punctiformă
Și pe imensa lanurilor laavă	Inserție
Și pe imensa lanurilor lară	Substituție
Și pe imensa lanurilor ăval	Inversiune
Și pe imensa lanurilor	Deleție segmentară

Ultimul cuvînt din primul vers corespunde, prin comparație, genei sălbatice, genei cu cea mai mare frecvență în populație. În versul următor s-a pierdut prima literă, modificarea corespunzînd unei deleții genice (mutația se numește deleție punctiformă). În varianta următoare apare o duplicație a unei litere, și deci și o dublare a unui codon (inserție). În versul patru, o literă a fost înlocuită cu altă literă. Ca atare, în structura ADN-ului s-a produs o mică modificare, o bază a fost înlocuită cu o altă bază și implicit a apărut un nou codon. Efectul este însă important: un aminoacid a fost înlocuit cu alt aminoacid (substituție). În versul următor s-a inversat succesiunea literelor, a aminoacizilor. Ea este rezultatul unei inversiuni a codonilor. În ultimul vers, cuvîntul terminal a dispărut, deoarece a dispărut și seria de codoni care îl condiționa (deleție segmentară).

Iată în continuare exemple concrete.

Hemoglobina are o structură binecunoscută. Ea este constituită din două lanțuri polipeptidice α și două lanțuri β. Lanțul α este format din 141 de aminoacizi, iar cel β din 146 de aminoacizi. Succesiunea riguroasă a aminoacizilor poate fi însă tulburată de accidente banale, de pildă, de înlocuirea unui aminoacid cu alt aminoacid. Exemplul care urmează este celebru. În lanțul β al hemoglobinei normale succesiunea primilor aminoacizi este următoarea:

Hb.A. (lanțul β)	1	2	3	4	5	6	7
	val-	his-	leu-	tre-	pro-	glu-	glu.

Uneori însă acidul glutamic din poziția 6 este înlocuit cu valină. Rezultă o hemoglobină nouă: Hb.S.

Hb.S. (lanțul β)	1	2	3	4	5	6	7
	val-	his-	leu-	tre-	pro-	val-	glu.

Cui se datorește această modificare? Unei simple restructurări codonice, o bază dintr-un codon fiind înlocuită cu o altă bază. Noul triplet codifică, firește, un alt aminoacid. Mai exact, unul dintre codonii care specifică acidul glutamic (trebuie spus că acidul glutamic este codificat de doi codoni) a suferit remanieri. Într-unul dintre ei, o singură bază a fost înlocuită cu altă bază. Aceste mutații se numesc mutații cu sens fals. Modificarea biochimică este redusă. Urmările clinice sînt însă importante, dacă mutația se găsește în formă homozigotă.

Inserția. Hemoglobina Grady se deosebește de toate hemoglobinele cunoscute prin prezența a trei aminoacizi suplimentari în lanțul α — între aminoacizii 118 și 119. Mecanismul este simplu. În timpul meiozei* are loc un schimb de material genetic între cromozomii homologi. Obișnuit se schimbă fragmente riguros exacte. Dar ... uneori survine un accident, din care rezultă o genă mai mare și una mai mică cu deleții (pierderi). Gena alungită este „vinovată" de apariția hemoglobinei Grady (fig. 6).

Adiția. Un codon de terminare nu este nimic altceva decît un triplet care anunță sfîrșitul sintezei lanțului polipeptidic. De pildă, codonul UAA marchează

* Meioză: proces care are loc în timpul formării gameților și care duce la înjumătățirea numărului de cromozomi (gameții la om au 23 de cromozomi).

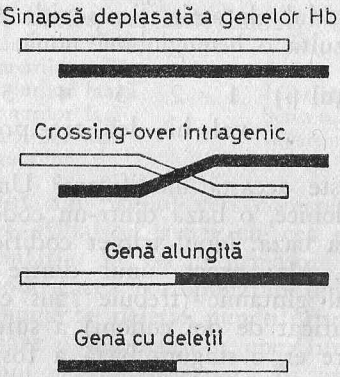


Fig. 6 Hemoglobina Grady (după Husman, 1974).

terminarea sintezei lanţului α al hemoglobinei. Dacă însă în urma unei mutaţii, el devine AAA, sinteza continuă cu lizină pînă la apariţia unui nou codon de terminare. În acest fel, lanţul va avea 172 de aminoacizi. Se poate întîmpla, la fel de bine, ca tripletul UAA să se transforme în CAA. Şi în acest caz sinteza continuă. Noul lanţ polipeptidic va avea tot 172 de aminoacizi.

Deleţia. Din succesiunea de elemente ale genei se poate pierde o bază dintr-un triplet, unul sau mai mulţi codoni sau chiar o genă întreagă. Deosebit de interesantă este prima posibilitate. Ea demonstrează extrem de elocvent subtilitatea mecanismelor mutaţionale. Iată succesiunea ultimilor aminoacizi în lanţul α al hemoglobinei normale şi codonii respectivi:

138	139	140	141	
Ser	Lis	Tir	Arg	
UCU	AAA	UAC	CGU	UAA codon de terminare

În urma unui accident, cel de-al doilea U din codonul UCU a dispărut. Cel puţin la prima impresie nu se întîmplă nimic deosebit. Codonul se completează cu primul A din tripletul AAA. Se formează astfel o nouă succesiune de codoni:

UCA	AAU	ACC	GUU
Ser	Asn	Tre	Val

Desigur, în acest caz vor fi codificaţi noi aminoacizi. În acelaşi timp s-a modificat şi codonul UAA din lanţul α al hemoglobinei normale. Implicit sinteza continuă pînă la apariţia unui codon de terminare. Astfel se formează hemoglobina Wayne care are 146 în loc de 141 de aminoacizi.

*

Un accident în timpul replicării acidului dezoxiribonucleic a alterat structura genei, un accident banal, dar cu profunde consecinţe: diminuarea sau absenţa enzimei. De aceea toate alterările unei gene structurale au fost incluse în marea grupă a dereglărilor cantitative.

Universul genetic este însă mult mai complicat. Gena structurală este doar o parte, importantă neîndoielnic, dar o parte a eredităţii. Am spus mai înainte că la bacterii există un complex mecanism de reglare. De ce n-ar apărea atunci mutaţii şi în acest sistem? Teoretic pot să apară. Rezultatele sînt însă cu totul altele. În loc ca nivelul enzimei controlate de genele structurale ale întregului sistem să scadă, el creşte. Gena structurală scăpată de sub control produce permanent. Cu toate acestea, nu există decît un singur exemplu concludent. Aşteptăm alte accidente similare pentru a avea o imagine mai clară a mutaţiilor din sistemele de reglare.

Şi n-am epuizat diversitatea mutaţiilor.

Una dintre cele mai fascinante probleme ale geneticii este „orarul" genic. Cum „ştiu" genele cînd trebuie să intre în funcţie şi cînd să se oprească? Probabil activitatea lor este controlată de proteinele din ADN şi de histone. Este, de asemenea, posibil ca acest uluitor mecanism să fie dereglat. Ce se va întîmpla dacă o genă funcţională oarecare, funcţională doar în timpul vieţii embrionare, va reîncepe, după o lungă perioadă de inactivitate, să funcţioneze? În acest caz, în organism reapar enzime specifice vieţii embrionare, fapt deja demonstrat. De pildă, în numeroase ţesuturi canceroase îşi fac apariţia enzime fetale. Astfel în hepatoamele umane şi experimentale s-a descoperit alfa-fetoproteina. Dacă aşa stau lucrurile, nu cumva cancerul ar fi consecinţa unui defect al mecanismelor de control genetic? Răspunsul nu poate fi dat încă.

Am vorbit pînă acum despre dereglările transcripţiei. Dar cîteva observaţii sugerează că sînt posibile şi anomalii ale traducerii. În mai multe tumori induse experimental s-au găsit proteine ribozomale anormale.

EREDITATE SAU MEDIU — EREDITATE ŞI MEDIU

Genetica studiază de foarte mult timp rolul eredităţii şi al mediului în geneza caracterelor normale şi patologice. Iniţial s-a admis că un caracter oarecare poate fi determinat fie de ereditate, fie de mediu. Acum însă se ştie cu certitudine că apariţia oricărui caracter reclamă atît participarea eredităţii, cît şi a mediului. Concluzia se sprijină pe un număr impresionant de fapte, din care prezentăm în continuare doar cîteva.

1) Unii hormoni administraţi mamei la începutul gestaţiei condiţionează apariţia unei malformaţii. Exemplul cel mai cunoscut este cortizonul, unul dintre hormonii glandei corticosuprarenale. La şoarece el condiţionează apariţia despicăturii palatine. Frecvenţa malformaţiei variază însă de la o linie la alta. La aceeaşi doză fiecare linie reacţionează specific. Astfel, în timp ce în unele linii malformaţia nu apare, în altele ea atinge valori extrem de mari. Dacă se încrucişează aceste suşe, cu receptivitate atît de inegală, rezultă pui cu o rezistenţă intermediară faţă de acţiunea teratogenă a hormonului.

A fost pusă în evidenţă şi o sensibilitate de specie. Astfel, talidomida, medicament răspunzător de naşterea mai multor mii de copii cu malformaţii, este

teratogen la om şi iepure şi relativ inofensiv la şoarece.

2) Există o rasă banală de iepuri, rasa himalaiană, cu corpul slab pigmentat, cu excepţia urechilor, a nasului şi a labelor, care sînt negre. Distribuţia pigmentaţiei închise este condiţionată de temperatura ambiantă. Dacă se răceşte artificial o anumită regiune a corpului, în foarte scurt timp pigmentaţia se accentuează. La alte rase de iepuri acest fenomen este necunoscut. În acest exemplu avem şi explicaţia fenomenului. Culoarea neagră este rezultatul unei serii de reacţii biochimice care duc la formarea melaninei, precursorul pigmentului negru. Acest sistem de reacţii este sensibil la temperatură. Cu cît temperatura este mai coborîtă, cu atît lanţul de reacţii este mai eficient.

3) Gemenii sînt un fenomen biologic firesc. Ei rezultă fie dintr-un ou care s-a divizat în două şi din fiecare jumătate s-a format un singur individ, fie dintr-o dublă fecundare (două ovule au fost fecundate simultan de doi spermatozoizi). În primul caz gemenii au o structură genetică identică (sînt monozigoţi). În al doilea caz, gemenii sînt genetic deosebiţi, aşa cum sînt fraţii şi surorile obişnuite (sînt dizigoţi).

Ne vom opri asupra primilor. Deoarece provin dintr-un singur ou, ei vor avea aceleaşi gene, deci aceleaşi caractere biochimice şi aceleaşi trăsături somatice. Similitudinile sînt atît de mari, încît deseori sînt greu de deosebit. În mod normal, ei ar trebui să facă aceleaşi boli, să aibă acelaşi coeficient de inteligenţă, aceeaşi înălţime. Totuşi, studiind serii mari de gemeni, vom observa că între ei apar şi unele diferenţe. O serie de boli, îndeosebi infecto-contagioase, nu apar niciodată la ambii gemeni.

Cele mai interesante concluzii le-a adus investigarea gemenilor monozigoţi crescuţi separat. Din diferite motive, dispariţia mamei în timpul naşterii, o boală psihică gravă a unuia dintre părinţi, unii gemeni au fost înfiaţi de familii deosebite şi crescuţi deci în condiţii de mediu diferite. Dacă ereditatea ar fi totul, atunci gemenii ar trebui să prezinte aceleaşi particularităţi. Or, faptele demonstrează contrariul. Ei fac boli diferite, firește, în ipoteza că acestea nu sînt condiţionate de o singură mutaţie genică, coeficientul de inteligenţă şi înălţimea sînt oarecum diferite.

Concluzia se impune de la sine: ereditatea nu determină niciodată un caracter, ea condiţionează doar limitele în care acesta se va dezvolta. Rezultatul final depinde de mediu.

SE DESCHIDE UN UNIVERS

Totul a început în 1956, cînd s-a descoperit că omul are 46 de cromozomi și nu 48, așa cum se crezuse pînă atunci. Intram într-o eră nouă, era citogeneticii moderne, care avea să influențeze profund întreaga biologie, să deschidă drumuri noi, fecunde, în medicină.

Nu cumva există într-adevăr boli cromozomale? Presupunerea, avansată de mai multe ori în trecut, n-a găsit niciodată ecou în medicină. Și poate pe bună dreptate. Cum să demonstrezi existența unor asemenea boli cînd însuși numărul de cromozomi caracteristic speciei nu era cunoscut. Apoi la baza medicinii încă nu stătea o gîndire genetică.

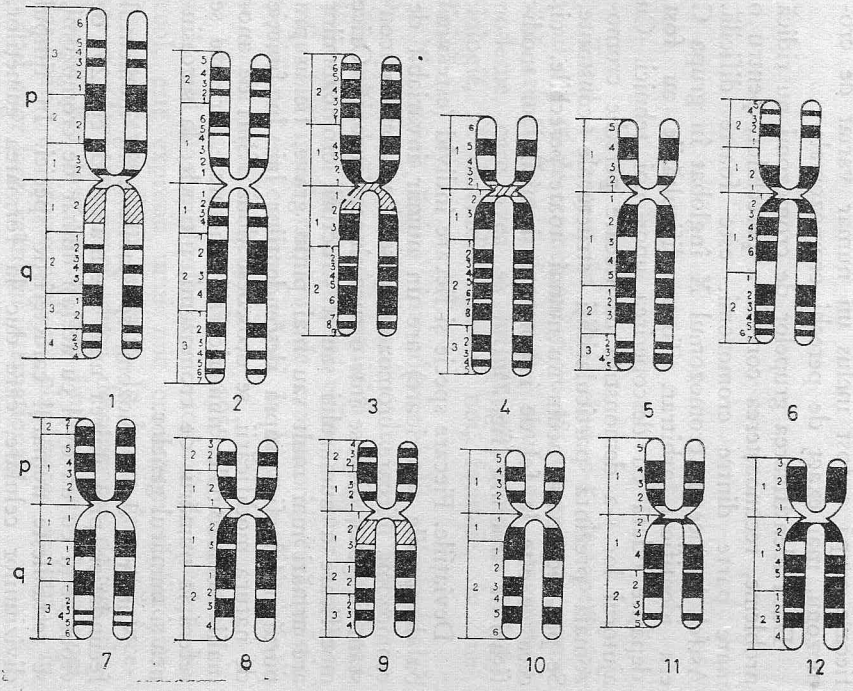
Ideea era totuși corectă. În 1959 s-a demonstrat că sindromul Down, o tulburare cunoscută de aproape un secol, este expresia unui mic cromozom suplimentar. Descoperirea a făcut senzație. În lumea întreagă începea o adevărată goană după descoperirea de noi sindroame. Era însă nevoie mai întîi de întocmirea unei clasificări a cromozomilor, clasificare realizată în cadrul unor largi reuniuni internaționale.

S-a convenit ca cei 46 de cromozomi să fie împărțiți în 23 de perechi. Apoi, pe baza dimensiunilor, a poziției centromerului și a caracteristicilor morfologice, cele 23 de perechi au fost împărțite în 7 grupe: A, B, C, D, E, F, G. Cromozomii din grupa A sînt cei mai mari, iar cei din grupa G, cei mai mici. În fiecare grupă a fost inclus un număr variat de cromozomi, mai exact de perechi cromozomale.

Dacă identificarea grupelor de cromozomi nu ridică probleme, recunoașterea corectă a perechilor, pentru o mare parte dintre cromozomi, este foarte dificilă. Astfel, la început cromozomul X înglobat în grupa C era identificat arbitrar. Toate dificultățile au fost depășite odată cu descoperirea unor noi tehnici. Cu ajutorul lor s-a demonstrat că fiecare pereche cromozomală prezintă particularități structurale constante. Se pot recunoaște acum nu numai toate perechile, ci, ceea ce este la fel de important, și micile lor modificări de structură (fig. 7).

Deviațiile. Fiecare specie și fiecare individ (este vorba de speciile superioare) are un număr invariabil de cromozomi. Fiecare cromozom posedă un număr constant de gene, dispuse într-o succesiune riguroasă. Orice modificare a numărului sau a structurii cromozomilor are urmări mai mult sau mai puțin grave, fie asupra purtătorului, fie asupra descendenților lui. În funcție de natura modificării, se deosebesc două feluri de anomalii cromozomale: numerice și structurale. Primele se referă la numărul de cromozomi, ultimele, la succesiunea și numărul genelor.

Numărul de cromozomi se stabilește în momentul fecundației: prin unirea unui spermatozoid cu 23 de cromozomi cu un ovul cu același număr de cromozomi, se restabilește numărul caracteristic speciei. În timpul diviziunilor celulare, care duc la formarea gameților, cromozomii trebuie să se împartă exact. La fel de exact trebuie să fie și mecanismul divizunilor celulare postzigotice (după fecundare). Dar uneori apar și accidente.



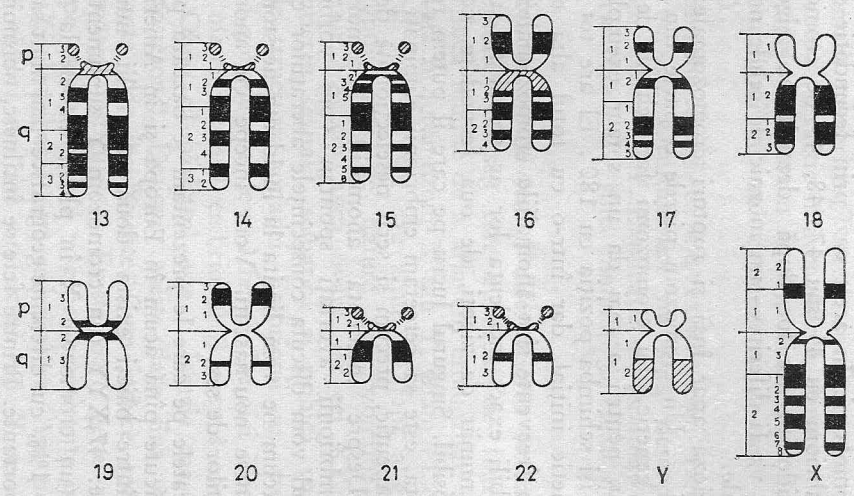


Fig. 7 *a*, *b* Cromozomi cu benzi.

În ipoteza în care tulburarea a survenit în meioză, rezultatul va fi formarea unor gameți cu 22 sau 24 de cromozomi, iar în mod excepțional, chiar cu 25 sau 26 de cromozomi. În acest caz prin fecundație se vor forma embrioni cu 45 sau 47, 48, 49 de cromozomi. Dacă accidentul are loc după dezvoltarea zigotului, rezultatul va fi diferit — un mozaic de celule normale și anormale.

În meioză apar însă și rupturi cromozomale: una, două, trei... Un cromozom pierde o parte din materialul lui genetic, doi cromozomi fac schimb de fragmente sau, pentru a mai da un singur exemplu, un fragment își schimbă poziția cu 180°. El are tot materialul genetic inițial, dar într-o cu totul altă ordine.

Cît de frecvente sînt anomaliile cromozomale? Pentru a stabili exact incidența lor ar trebui să studiem un mare număr de zigoți, de ouă fecundate, ceea ce pare imposibil. Singurul lucru pe care îl putem realiza, deocamdată, este să cercetăm embrionii eliminați spontan și terapeutic, precum și serii neselecționate de nounăscuți. Despre incidența anomaliilor cromozomale printre embrionii avortați spontan vom vorbi mai tîrziu, cînd vom discuta consecințele aberațiilor cromozomale. Acum ne vom limita la incidența acestor accidente printre nou-născuți. Vom începe cu anomaliile cromozomilor de sex.

Rezultatele pe care le prezentăm se bazează pe cercetările făcute pînă acum în Europa și în America de Nord. Printre băieți există două anomalii numerice importante: 47,XYY (un cromozom Y suplimentar) și 47,XXY (un cromozom X în plus), ambele la fel de frecvente, 1‰, cu diferențe geografice mai mult sau mai puțin importante. Printre fete se întîlnesc, obișnuit, alte două tipuri de anomalii: 45,X (XO) și 47,XXX (un cromozom X în plus). Primul tip este rar: 1/10 000, în timp ce al doilea se apropie de 1‰. Se observă că

numărul băieților cu aberații ale cromozomilor de sex este de două ori mai mare decît al fetelor. Există, bineînțeles, și o explicație. În toate cazurile este vorba de anomalii numerice. Teoretic incidența lor ar trebui să fie aceeași. Practic însă ea diferă, deoarece embrionii cu un singur cromozom X sînt eliminați mult mai des decît embrionii cu trei cromozomi de sex — XXY și XYY.

Subliniem faptul că nu există copii fără nici un cromozom X. Dealtminteri nu s-au descoperit nici embrioni YO sau YY. Explicația este simplă: embrionii fără cromozomi X sînt eliminați imediat după concepție.

Cromozomii de sex și diferențierea sexuală. Rolul cromozomilor de sex este cunoscut de foarte multă vreme. Încă înainte de a afla cîți cromozomi are omul, cum arată un cromozom X sau Y, știam că orientarea zigotului spre un sex sau altul, de fapt a gonadelor, este condiționată de natura cromozomilor de sex. Embrionii XX vor avea ovare, iar cei XY testicule. Diferențierea sexuală, somatică și psihică va depinde apoi de structura gonadei. Embrionii cu ovare, ca și cei fără gonade vor deveni femei. De aici ideea că testiculul masculinizează embrionul (n-a spus oare geneticianul Ohno că bărbatul este o femeie masculinizată de testosteron?). Desigur, aceste date sînt extrem de importante, dar insuficiente. Cum induce cromozomul Y formarea testiculelor? Există oare gene masculinizante pe cromozomul Y și gene feminizante pe cromozomul X? Întrebarea este seducătoare. Am putea presupune că ori de cîte ori există un Y se manifestă numai genele masculinizante specifice, iar genele feminizante sînt blocate. Dar presupunerea nu este corectă. Se cunosc și „femei" cu testicul și cromozomi XY,

femei care la prima vedere sînt greu de deosebit de semenele lor normale.

Conform unei ipoteze mai noi, diferenţierea sexuală ar fi controlată de gene structurale şi reglatoare. Primele s-ar găsi pe cromozomul X, ultimele pe cromozomul Y. Pe X s-ar afla atît gene masculinizante, cît şi gene feminizante. Funcţionarea lor depinde de prezenţa sau absenţa cromozomului Y. În prezenţa lui, prin intermediul unei substanţe speciale, sînt blocate genele feminizante şi activate cele masculinizante. În absenţa lui, genele masculinizante rămîn blocate, iar cele feminizante intră spontan în acţiune. Dar nici această ipoteză n-a rezistat criticilor.

Iată acum ultima ipoteză, care pare şi cea mai probabilă. Cromozomul Y iniţiază doar dezvoltarea testiculului, prin intermediul unei substanţe specifice. Din momentul în care gonada secretă testosteron, diferenţierea sexuală depinde exclusiv de acest hormon. El nu acţionează direct asupra genelor, ci prin intermediul unei proteine complexe care recunoaşte şi testosteronul şi genele din organele „ţintă" — organe capabile să reacţioneze la testosteron. Proteina care controlează sinteza moleculei receptor este condiţionată de o genă situată pe cromozomul X. Funcţionalitatea genelor din organele şi ţesuturile sensibile este influenţată de cantitatea de proteină specifică — testosteron. La femei această cantitate este redusă şi implicit numai o mică parte din testosteron va fi activă. Aşadar, vor intra în funcţie puţine gene şi celula va muri sau va rămîne într-o stare de neinducţie.

Un corpuscul semnificativ. Aşa cum am mai arătat, femeia are doi cromozomi X, iar bărbatul unul singur. Pe aceşti cromozomi se găsesc numeroase gene somatice. Ca atare, dacă genele controlează sinteza unor enzime, nivelul lor ar trebui să fie de două ori mai mare la

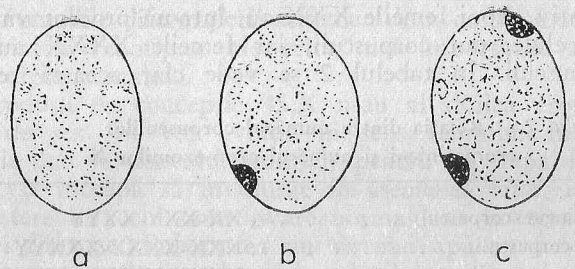


Fig. 8 Cromatină sexuală. *a:* celulă fără cromatină sexuală; *b:* celulă cu un singur corpuscul; *c:* celulă cu două formaţii caracteristice.

femeie decît la bărbat. Or, s-a constatat că nu este aşa, ceea ce înseamnă că dintre cei doi cromozomi X numai unul este activ. Este singurul mecanism posibil de compensare a dozei genice — de menţinere a aceleiaşi cantităţi de enzimă şi la bărbat şi la femeie. Iată şi una dintre dovezi, de fapt şi cea mai concludentă. La toate organismele cu doi cromozomi X, la femeia normală şi la bărbaţii XXY, apare în celulele mucoasei bucale, de pildă, o mică formaţie triunghiulară sau plan convexă, cu diametrul de 0,7—1,2 μ. De foarte multe ori această formaţie este lipită de marginea internă a membranei nucleare. Este celebra cromatină sexuală sau corpusculul Barr, expresia celulară a dimorfismului sexual (fig. 8).

Există o relaţie directă între numărul cromozomilor de sex X şi numărul corpusculilor Barr. Conform unei legi biologice, la organismele diploide numărul corpusculilor Barr este egal cu numărul cromozomilor X minus 1. Se înţelege, astfel, de ce orice individ XX este cromatin pozitiv şi de ce orice individ XY — indiferent dacă este bărbat sau femeie — este cromatin

negativ. Apoi femeile XXX au, într-un procent variabil de celule, doi corpusculi, iar femeile XXXX au trei corpusculi. În tabelul 2 se vede clar această relaţie.

Tabelul 2. **Relaţia dintre numărul corpusculilor cromatinieni şi numărul cromozomilor X**

Un singur corpuscul	XX-XXY-XXYY
Doi corpusculi	XXX-XXXY-XXXYY
Trei corpusculi	XXXX-XXXXY-XXXXYY
Cromatină sexuală absentă . . .	X-XY-XYY

Ulterior s-a remarcat că formaţii cu aceeaşi semnificaţie ca cea a corpusculului Barr există şi în anumite celule din seria albă — leucocite —, în polimorfonucleare. La femeile normale sau la bărbaţii cu XX, apar formaţii caracteristice numite noduli de sex, asemănătoare unor beţe de bătut toba. Ele se compun dintr-un cap, cu diametrul de 1,5 μ, prins printr-un filament subţire de unul dintre lobii nucleului.

Cromatina sexuală nu dă însă nici un fel de informaţii asupra prezenţei sau absenţei cromozomului Y. Dacă la indivizii normali, absenţa cromatinei sexuale demonstrează existenţa unui cariotip XY, în numeroase cazuri, de intersexualitate, de pildă, trebuie să ştim cu certitudine natura cromozomilor de sex.

S-a constatat că şi cromozomul Y ar putea fi descoperit printr-o metodă indirectă.

În 1970, Pearson a observat că nucleele celulelor indivizilor XY prezintă, în lumină ultravioletă, după colorarea cu chinacrină, un medicament antimalaric larg folosit, un punct luminos: corpusculul F. În celulele femeilor normale şi la femeile 45,X acest punct lipseşte. La bărbaţii YY, în schimb, apar doi corpusculi.

Anomaliile diferenţierii sexuale. Vom contura acum consecinţele fenotipice ale celor mai importante anomalii cromozomale.

Produşii de concepţie 45,X n-au al doilea cromozom de sex. Ei vor evolua în sens feminin. Iniţial ovarele lor se dezvoltă normal, pentru ca după luna a 5-a să înceapă să involueze în asemenea ritm, încît la naştere în locul unor ovare normale se găsesc doar resturi fibroase. Pubertatea nu va mai apărea şi bineînţeles nu se vor instala niciclurile menstruale. Se adaugă numeroase malformaţii somatice, printre care cel mai pregnant este gîtul de sfinx (nume foarte sugestiv).

Femeile XXX sînt deseori normale şi, de aceea, sînt descoperite deseori întîmplător în cursul unor cercetări de rutină. Multe au doar o menopauză precoce, iar un procent nu prea mare prezintă variate tulburări psihice, de la înapoiere mintală la schizofrenie. Spre deosebire de femeile 45,X ele sînt uneori fertile.

Bărbaţii XXY, dacă n-ar prezenta semne clare de insuficienţă gonadală, ar fi greu de deosebit, la prima vedere, de bărbaţii normali. Testiculele lor sînt însă grav compromise, iar spermatogeneza nu are loc. Sterilitatea este una dintre caracteristicile bărbaţilor XXY.

Să rezumăm faptele. Absenţa unui cromozom de sex are urmări mult mai importante decît prezenţa unuia în plus. Toate aberaţiile acestor cromozomi tulbură mai mult sau mai puţin grav gonadogeneza.

Intersexualităţile. Selecţia naturală a găsit, după multe căutări, cel mai sigur mijloc de a păstra dimorfismul sexual: a specializat doi cromozomi. Ori de cîte ori embrionul este XY el se va dezvolta ca mascul şi ori de cîte ori va fi XX va evolua în sens feminin. Aceasta este o regulă generală, dar ea cunoaşte şi unele excepţii.

Așa cum am mai spus, natura gonadelor (testicul și ovar) este cea care definește în ultimă analiză sexul. Astfel, un individ este bărbat cînd are testicule și femeie, cînd are ovare, indiferent de structura organelor genitale interne și externe. Vorbim de pseudohermafroditism masculin cînd organele genitale externe și/sau interne sînt anormale, dar gonadele sînt testicule și de pseudohermafroditism feminin, cînd organele genitale sînt anormal structurate și gonadele sînt ovare. Aceste forme de intersexualitate trebuie diferențiate de hermafroditismul adevărat, anomalie excepțional de rară a diferențierii sexuale, definită prin coexistența ambelor tipuri de gonade, testicul și ovar.

Diversitatea individuală este considerabilă. La o extremă se situează formele ușoare, ca hipospadiasul (deschiderea anormală a uretrei), iar la cealaltă, hermafroditismul adevărat, această stranie ezitare a diferențierii sexuale. Între ele se situează un evantai de accidente: femei aparent normale cu testicule și XY, băieți cu organe genitale externe feminine, cu uter și trompe, cu testicule și cariotip XY. Din această gamă cîteva prezintă un interes deosebit.

Bărbații XX. Spre surpriza citogeneticienilor, în urmă cu cîțiva ani, a fost descoperit un bărbat care prezenta toate semnele sindromului Klinefelter — XXY —, dar care avea un cariotip feminin, XX. Observația încălca flagrant legile diferențierii sexuale. S-a presupus că individul XX era de fapt un mozaic XX/XXY și că linia XXY n-a fost găsită. A fost căutată în culturi de piele, în gonade . . ., dar toate celulele aveau aceeași structură, XX. În lipsa altei explicații s-a sugerat că cromozomul Y există, dar a fost transferat pe alt cromozom și că nu poate fi detectat cu mijloacele cunoscute atunci (1970). Presupunerea părea plauzibilă. Studiile ulterioare, cu fluorescență, n-au

reușit însă să descopere cromozomul Y, dar studiile de imunologie au demonstrat că, totuși, bărbații XX au gene masculinizante.

Femeile XY. Cromozomul Y induce, așa cum s-a mai spus, dezvoltarea testiculului. Dacă însă diferențierea gonadei nu are loc sau dacă gonada evoluează normal, dar hormonul ei, testosteronul, nu este activ, embrionul se feminizează pasiv. Prima eventualitate este reprezentată de disgenesia gonadală pură, situație în care nimic nu trădează existența unui cariotip XY: totul este feminin, cu excepția gonadelor. În locul lor se găsesc mici bandelete fibroase. Am fi tentați să credem că dispariția gonadelor este urmarea unui accident timpuriu, dacă nu s-ar cunoaște mai multe surori cu această tulburare și cariotip XY. De aceea s-a presupus că disgenezia gonadală pură ar fi rezultatul unei mutații genice.

Cel de-al doilea sindrom, numit sugestiv „sindromul testiculului feminizant", are o explicație clară. Embrionul XY urma să devină băiat. Dar el este purtătorul unei mutații genice situate pe cromozomul X care blochează efectul masculinizant al hormonului. Se va dezvolta o „femeie" cu testicule normale, dar fără uter și, evident, sterilă.

Hermafroditismul adevărat. Este, așa cum am mai spus, o intersexualitate excepțional de rară. În întreaga literatură nu s-au publicat mai mult de 350 de cazuri. Desigur, multe altele au scăpat cercetătorilor. Așa cum am arătat anterior, hermafrodiții adevărați au și țesut ovarian și țesut testicular, fie separat, de o parte un ovar și de cealaltă un testicul, fie contopite (ovotestis). Organele genitale sînt aproape întotdeauna anormale. Dar faptul cel mai interesant este geneza lor.

Cercetările inițiale de citogenetică nu au putut lămuri problema, hermafroditii avînd fie cariotip 46,XX, fie 46,XY, fie un mozaic oarecare 45,X/46,XY sau 46,XX/46,XY. De aceea s-a conchis că hermafroditismul ar putea fi condiționat de anomalii cromozomale diverse. Un singur fapt rămînea neclar: cum a luat naștere mozaicul XX/XY? Adică singurul mozaic care ar putea explica nașterea intersexualității (linia XX ar fi indus dezvoltarea ovarului, iar linia XY dezvoltarea testiculului). Teoretic nu există decît două mecanisme. Primul: oul a avut o structură inițială XY. Printr-o serie de accidente de diviziune s-a format acest mozaic. Mecanismul, oricît de improbabil ar părea, nu poate fi exclus cu totul. De cele mai multe ori explicația este însă alta. Hermafroditismul adevărat este o himeră, adică un organism constituit din celule genetic diferite. El poate fi rezultatul fecundării unui ovul cu două nuclee de către doi spermatozoizi, urmată de unirea celor doi zigoți, a fecundării a două ovule de către două celule masculine sau a fertilizării simultane a unui ovul și a unui corp polar reținut. Și în ultimele două circumstanțe are loc, după fecundare, fuziunea zigoților. Indiferent de mecanism, finalul este același. Poate fi demonstrat acest mecanism? Da. Hermafroditul adevărat are două alele paterne și două materne, spre deosebire de individul normal care are numai o singură genă maternă și una paternă.

Dar hermafroditismul apare numai cînd cei doi spermatozoizi au cromozomi de sex diferiți. Ce se întîmplă dacă ei au același cromozom de sex, fie X, fie Y? Embrionul se va dezvolta normal, deși continuă să rămînă o himeră.

XY — o dispută pasionantă. Nu este vorba de o discuție academică, ci de înțelegerea corectă a uneia dintre cele mai importante probleme pe care a ridicat-o

genetica umană. Este importantă pentru că aruncă o nouă lumină asupra relației ereditate-integrare socială. Problema se discută de mult, fără ca pînă acum să se fi ajuns la vreo concluzie fermă. Se părea însă, acum cîțiva ani, că genetica a găsit o explicație. Să reamintim faptele.

Acum 18 ani, o echipă de citogeneticieni englezi remarca existența unei asociații între comportamentul deviant și prezența unui Y suplimentar. Datele păreau destul de convingătoare. Bărbații YY au fost descoperiți la începutul deceniului trecut. Cîtva timp s-a crezut că anomalia cromozomală este rară. Mai tîrziu, datorită cercetărilor făcute printre nou-născuți, s-a ajuns la concluzia că frecvența băieților YY este de 1,07—1,10‰. Printre adulții neselecționați incidența rămîne aceeași. Dacă Y-ul suplimentar nu ar avea nici o influență asupra comportamentului, atunci în serii selecționate de delincvenți, frecvența ar trebui să rămînă nemodificată. Or, în aproape toate cercetările făcute printre delincvenți, incidența a fost mai mare decît cea găsită printre nou-născuți. Ea depășește în unele serii 10%. Diferența este semnificativă.

S-a încercat apoi să se desprindă particularitățile somatice și psihice ale acestor bărbați. Sub raport somatic, ei nu se deosebesc prin nimic de semenii lor citogenetic normali. Din punct de vedere psihic, situația este mai complicată. Unul dintre geneticienii care a urmărit un mare grup de bărbați YY scria: „Se pare că toți bărbații YY devin ocazional agresivi și se comportă impulsiv cînd sînt frustrați. Grupul de control arată o mai mare toleranță în această privință. Îndeosebi indivizii XYY, cu coeficient de inteligență sub medie, sînt imaturi și instabili, par să aibă un prag coborît pentru controlul agresivității în situații de frustrare sau provocare. Cea mai semnificativă impresie este inabilitatea lor aparentă de a integra normal agre-

sivitatea, în percepţia realităţii lor..." (Noel, 1974). S-ar putea conchide astfel că o parte dintre bărbaţii YY manifestă particularităţi psihologice şi, dacă observaţiile menţionate se vor confirma, ei ar putea fi identificaţi după comportament. Chiar şi adolescenţii au mici tulburări de comportament. Despre copiii cu aceeaşi anomalie cromozomală se ştie foarte puţin.

Acestea sînt faptele. Ce concluzii se pot trage? Părerile sînt împărţite. La o extremă se află geneticienii care susţin că bărbaţii YY nu se deosebesc cu nimic de bărbaţii normali. Psihopatologia lor ar fi un mit. De aceea toate cercetările asupra indivizilor YY ar trebui oprite. Adepţii acestui punct de vedere au reuşit să oprească cea mai mare cercetare consacrată pînă acum acestei teme.

La Universitatea Harvard se studia cariotipul tuturor nou-născuţilor. Băieţii YY urmau să fie urmăriţi în timp cu toată discreţia posibilă. Numai în ipoteza în care, după multe cercetări, s-ar fi ajuns la concluzia că bărbaţii YY se deosebesc de restul populaţiei, ar fi fost anunţaţi părinţii şi s-ar fi căutat cele mai bune mijloace de a elimina din mediul ambiant factorii favorizanţi ai agresivităţii. Interesul cercetării era evident. Cu toate acestea, sub presiunea opiniei publice, ea a fost oprită. Din păcate, marele public nu era suficient de bine informat.

La cealaltă extremă se află apărătorii ideii că cromozomul Y este „cromozomul criminalităţii". Conform acestei păreri, purtătorii unui Y în plus nu ar fi responsabili de crimele lor. Dealtminteri, în două sau trei procese în care acuzaţii aveau această anomalie apărătorii au susţinut ideea unei responsabilităţi diminuate.

Nici una dintre poziţii nu este corectă. Nu se poate afirma că băieţii YY sînt criminali înnăscuţi. Dacă ar fi aşa, atunci toţi bărbaţii YY s-ar afla în închisori. Or, marea lor majoritate sînt bine integraţi social şi

nu vor şti, poate niciodată, că au o anomalie cromozomală. Tot ce putem spune este doar că o parte dintre aceşti bărbaţi au, în condiţii de mediu nefavorabile, un comportament deviant. Atît. Mediul este cel care, în cele din urmă, transformă un individ XY sau XYY, într-unul normal sau anormal.

*

Bineînţeles, prin jocul întîmplării, apar şi embrioni cu un singur autozom* sau cu trei autozomi (monozomie sau trizomie). Din nou, ca urmare a accidentelor de diviziune celulară, ar trebui să întîlnim toate tipurile de monozomii sau trizomii. Faptele nu confirmă presupunerile teoretice. Nici printre embrionii avortaţi spontan, nici, firește, printre nou-născuţi nu se întîlnesc toate aberaţiile cromozomale teoretic posibile. Printre nou-născuţi nu se întîlnesc decît cîteva trizomii: 13, 18, 21. În mod cu totul excepţional apar şi altele. Frecvenţa lor este inegală. În timp ce trizomia D (13—15) se întîlneşte odată la 10 000 de copii, trizomia 21 este de cel puţin 10 ori mai frecventă. Aceste date impun cîteva concluzii: — majoritatea aberaţiilor autozomale sînt incompatibile cu evoluţia intrauterină; — monozomiile sînt practic întotdeauna letale; — şansele de supravieţuire depind de cromozomul implicat. În general, numai trizomiile cromozomilor mijlocii şi mici permit dezvoltarea intrauterină, cu preţul unor malformaţii importante. Singura trizomie autozomală care permite o supravieţuire relativ îndelungată este trizomia 21, cauza sindromului Down.

N-am vorbit de trizomiile rare, deoarece nu se ştie care este frecvenţa lor reală.

---

* Autozom = oricare cromozom, cu excepţia cromozomilor de sex.

Şi urmările... Acum zece ani se demonstra că 15% dintre ovulele eliminate de o femeie în condiţii optime nu sînt fertilizate; 10—15% sînt fecundate, dar nu-şi continuă drumul spre cavitatea uterină; 70—75% se implantează, dar numai ceva mai mult de jumătate (42%) supravieţuiesc o lună. Şi dintre acestea, o bună parte se pierd pe parcurs. Din 1 000 de ovule fecundate se vor pierde 60%. La prima vedere, sacrificiile sînt enorme. Totul este firesc. Selecţia naturală elimină majoritatea sau marea majoritate a produşilor de concepţie anormali. Dacă n-ar fi aşa, lumea ar trebui să suporte un număr dureros de mare de copii malformaţi.

Cauzele pierderilor sînt diverse şi, cu excepţia uneia singure, insuficient cunoscute. Excepţia o constituie accidentele genetice. După cel puţin un deceniu de cercetări, ştim cu certitudine că o parte importantă dintre embrionii avortaţi spontan sînt citogenetic anormali. Frecvenţa accidentelor cromozomale scade paralel cu vîrsta produsului de concepţie. Diminuează de la 75% printre embrionii de 8 săptămîni, la 25% printre feţii din luna a 5-a. S-a dedus de aici o concluzie cu profunde semnificaţii biologice: 5% dintre embrionii de 8 săptămîni au o anomalie cromozomală. Acestea sînt rezultatele unei cercetări făcute în Anglia. Este sigur că această valoare este sub cea reală, deoarece este rezultatul cercetărilor efectuate cu mijloace clasice. Nu încape nici o îndoială că în viitorul apropiat vom afla că imensa majoritate a avorturilor spontane prezintă o aberaţie cromozomală, numerică sau structurală, decelabilă numai prin studiul structurilor fine. După nenumăraţi ani de eforturi sterile am înţeles astfel, aproape brusc, că eşecurile dezvoltării intrauterine sînt condiţionate genetic.

Oarecum neaşteptat, s-a remarcat că 20—25% dintre embrionii eliminaţi spontan au un singur X. Foarte rar embrionii cu această anomalie cromozomală ajung la sfîrşitul evoluţiei intrauterine.

Care sînt cauzele accidentelor cromozomale? Nu avem decît un răspuns parţial. Se ştie că în multe ţări ale lumii, un sfert dintre nou-născuţi provin din mame trecute de 30 de ani. Deci, cel puţin 30 de ani celulele germinale ale mamei au fost expuse unui număr considerabil de agenţi mutageni: radiaţii ionizante, naturale sau artificiale, toxine, virusuri... Ca atare, riscul de a naşte un copil anormal creşte paralel cu vîrsta mamei şi devine relativ important după vîrsta de 40 de ani.

Ştim apoi, şi aceasta este una dintre cele mai noi achiziţii ale geneticii, că 20% dintre mamele cu avorturi multiple prezintă, ele sau soţii lor, o remaniere cromozomală.

DE LA EVOLUŢIA DARVINIANĂ LA EVOLUŢIA NEDARVINIANĂ

Pentru geneticienii din primele şase decenii ale secolului nostru, teoria evoluţiei se baza pe noţiunea de mutaţie, pe schimbarea bruscă şi imprevizibilă a unităţilor genice. Dar mutaţia singură nu poate explica apariţia unor caractere atît de complexe ca ochiul sau creierul. Trebuia să intervină un alt factor care să trieze mutaţiile, să separe ceea ce este util de ceea ce este nefavorabil sau indiferent. Acest factor este selecţia naturală. Deci cei doi factori ai evoluţiei erau, în accepţia geneticii clasice, mutaţia şi selecţia naturală. Se adăugau, cu un rol mai puţin important, procesele genetice întîmplătoare, migraţia şi izolarea.

Astăzi se ştie că mutaţiile pot fi genice şi cromozomale.

Vom începe cu mutaţiile cromozomale, deoarece ele au adus o nouă şi spectaculoasă explicaţie a evoluţiei.

Fiecare specie are un număr caracteristic de cromozomi — este numărul diploid (2N). La mamifere acesta oscilează între 6 şi 92, cel mai adesea între 40 şi 56. Pornind de aici, s-a presupus că mamiferele superioare au derivat dintr-o specie cu 48 de cromozomi. De cele mai multe ori a avut loc o fuziune, o unire între doi cromozomi. Speciaţia prin creşterea numărului de cromozomi a fost un eveniment excepţional de rar,

deoarece implică un mecanism genetic extrem de complicat şi ca atare improbabil. Este însă surprinzător că în cadrul aceluiaşi ordin sau aceleiaşi familii există, uneori, o remarcabilă diversitate, iar alteori o stranie uniformitate citogenetică. De pildă, în familia felidelor, 23 de specii au 38 de cromozomi, iar 5 au 36 de cromozomi. Şi mai ciudată a fost observaţia că specii deosebite fenotipic au acelaşi cariotip (aşa cum rezultă din investigaţiile făcute cu mijloacele citogeneticii clasice) sau că specii similare morfologic au cariotipuri extrem de deosebite.

Din aceste date se degajă o primă concluzie: mutaţiile cromozomale numerice nu par să fi jucat un rol important în evoluţia animalelor. Cum se face atunci că speciile aceluiaşi gen au formule cromozomale atît de variate? Nu cumva, se întreba Matthey (1972), mutaţiile cromozomale au fost cele care au separat o populaţie iniţial omogenă în două sau mai multe grupe? Fiecare populaţie a avut apoi propriul ei destin evolutiv, a trecut prin nenumărate „experienţe" evolutive care i-au dat în final structura actuală. Părea o concluzie bine conturată şi ar fi rămas ca atare dacă în citogenetică n-ar fi apărut metode noi, cu ajutorul cărora s-a reuşit să se reliefeze existenţa unei succesiuni de benzi (vizibile la microscop) caracteristice fiecărui cromozom dintr-o specie dată. Nimic mai firesc, deci, decît să se urmărească succesiunea benzilor la specii apropiate filogenetic. Dacă nu apare nici un fel de modificare, atunci putem presupune că speciaţia a fost generată de transformări mai mici decît cele pe care le vedem. Dar dacă apar totuşi unele modificări? Aceasta înseamnă că mutaţiile cromozomale au participat din plin la permanenta diversificare a speciilor. Aşa cum era de aşteptat, au apărut o serie de cercetări ale căror concluzii au revoluţionat evoluţionismul.

Astfel, J. de Grouchy (1973) a studiat evoluţia cromozomală a felinelor. În această familie se deosebesc 3 genuri: 1) *Panthera*, cu mai multe specii — *P. leo* (leul), *P. tigris* (tigrul), *P. onca* (jaguarul); 2) *Fellis*, care cuprinde toate speciile de pisică şi 3) *Acinonyx*, cu specia *A. jubatus* (ghepardul). Toate speciile au între 36 şi 38 de cromozomi. De Grouchy a studiat 5 specii: leul, tigrul, ghepardul, pisica domestică şi puma. Ca animal de referinţă a fost aleasă arbitrar pisica. S-a constatat, pe baza tehnicii citogenetice clasice, că cele 5 specii prezintă o uluitoare similitudine. Nimic nu ne permite să bănuim că ele sînt atît de diferite morfologic. Studiul benzilor cromozomale aduce însă informaţii cu totul neaşteptate: între aceste specii există diferenţe cromozomale structurale, mai exact se deosebesc între ele prin prezenţa unor remanieri cromozomale, adică prin prezenţa unor rearanjări ale materialului genetic.

Astfel, între pisică şi puma există o singură diferenţă în cromozomii din grupa D; este vorba de o inversiune pericentrică* ce a transformat un cromozom acrocentric** într-un cromozom metacentric. O modificare similară se întîlneşte şi pe cromozomul 6 al celor

* Inversiune pericentrică: în urma unei duble rupturi, una de o parte şi alta de cealaltă parte a centromerului, a avut loc o inversiune cu 180° a fragmentului cromozomal. În acest fel s-a păstrat tot materialul genetic iniţial, dar el este aşezat într-o ordine opusă celei de la început.

** Un cromozom este constituit, în metafaza mitozei, din două filamente unite printr-o mică regiune numită centromer. În funcţie de poziţia centromerului cromozomii se împart în: acrocentrici, cînd centromerul este situat aproape de una dintre extremităţi; submetacentric, cînd centromerul este situat mai aproape de una dintre extremităţi decît de cealaltă, şi metacentric, cînd centromerul se găseşte la distanţă aproape egală de cele două extremităţi.

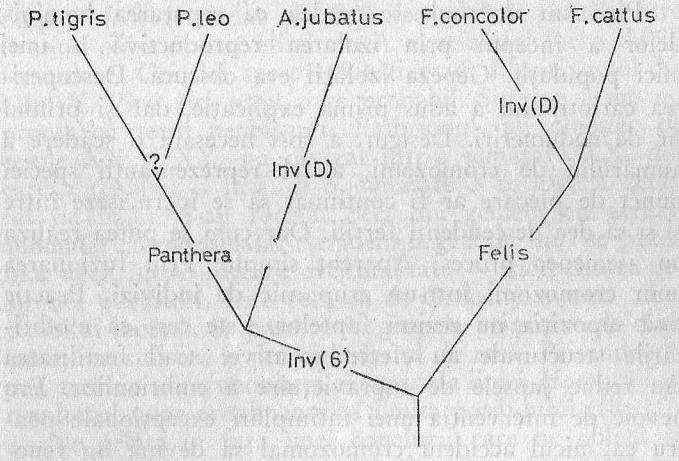


Fig. 9 Evoluţia probabilă cariotipică a felinelor (după Roubin, 1973).

două specii de panteră. Ghepardul se deosebeşte de pisică prin două remanieri (fig. 9).

Se poate conchide astfel că remanierile cromozomale au constituit primul şi poate cel mai important mecanism al izolării reproductive — adică al absenţei încrucişării între membrii unor specii diferite. După aceea au intervenit ceilalţi factori evolutivi, îndeosebi mutaţiile genice.

Fenomenul pare universal. Tot de Grouchy a studiat comparativ cariotipul omului şi al marilor maimuţe şi a ajuns la concluzia că atît omul, cît şi maimuţele provin dintr-o specie cu 48 de cromozomi, număr rămas neschimbat la cimpanzeu, gorilă şi urangutan. Numai linia care a dus la om are doi cromozomi mai puţin. Desprinderea hominidelor a început în momentul în care a avut loc reducerea numărului de cromozomi.

Pînă nu de mult se credea că separarea hominidelor a început prin izolarea reproductivă a unei mici populaţii. Geneza izolării era obscură. Descoperirea cariotipului a adus prima explicaţie, dar şi primul şir de nedumeriri. Desigur, a fost necesară o scădere a numărului de cromozomi, altfel reprezentanţii speciei punct de plecare ar fi continuat să se încrucişeze între ei şi să dea descendenţi fertili. Dar cum se putea realiza un asemenea proces? Aparent simplu. Prin fuzionarea unor cromozomi într-un grup mic de indivizi. Practic însă supoziţia nu rezistă faptelor. Este cert că modificările structurale au efecte negative: scad fertilitatea sau reduc şansele de supravieţuire a embrionilor. Era nevoie de intervenţia unei întîmplări excepţionale pentru ca micul accident cromozomal să devină un fenomen extrem de important. Accidentul a trebuit să apară la un singur individ şi nu s-ar fi fixat dacă nu survenea un al doilea accident cromozomal.

Conform legilor eredităţii, remanierea cromozomală trebuie să „ajungă" la doi indivizi de sex opus, care să se încrucişeze. Numai în asemenea circumstanţe accidentul izolat şi fără valoare evolutivă capătă noi dimensiuni. Cum s-a produs accidentul? S-au emis două ipoteze, ambele plauzibile, dar ambele atît de rare, încît par să aparţină imposibilului. Şi ... totuşi, una dintre cele două posibilităţi a generat linia hominidelor. Iată mecanismul cel mai probabil.

În timpul îndelungatului proces de formare a ovulelor a avut loc un accident cromozomal, în urma căruia numărul de cromozomi s-a redus. El nu a împiedicat însă continuarea meiozei. Dacă totul s-ar fi redus la acest accident, linia *Homo* nu s-ar fi desprins. Dar s-a adăugat un şir excepţional de evenimente. În acelaşi

timp a fost fecundat şi al doilea globul polar*, care în mod obişnuit este eliminat. A avut astfel loc o dublă fecundare. Cei doi spermatozoizi erau diferiţi: unul X, altul Y. Pînă aici totul pare probabil. Survine acum un proces cu totul neobişnuit. Embrionul, un amestec de celule XX şi XY, s-a divizat într-o jumătate XX, din care a rezultat o fată, şi o jumătate XY, care a generat un băiat. S-au format deci doi gemeni cu aceeaşi anomalie cromozomală. Accidentul genetic nu se putea fixa decît într-o singură eventualitate — încrucişarea celor doi purtători. Este ceea ce de Grouchy numea „inevitabilul incest". Se pare că în grupele primitive de maimuţe, incestul era o practică destul de rară. Privind înapoi, trebuie să recunoaştem că apariţia liniei *Homo* a fost rezultatul unor evenimente la limita posibilului (fig. 10).

Ne aflăm în faţa unei concluzii care ne obligă să revizuim actuala teorie a evoluţiei. Speciaţia a început deci cu un singur cuplu (ar fi prematur să generalizăm mecanismul) dintr-o populaţie anonimă.

După ce remanierea cromozomală s-a fixat, purtătorii ei au fost izolaţi reproductiv de restul populaţiei. Destinul evolutiv al noului grup a depins de avantajul pe care remanierea cromozomală îl conferă purtătorilor, de numărul şi de valoarea mutaţiilor ulterioare.

Plecînd de aici ne întrebăm dacă nu cumva tentativele de umanizare pe care le-a „trăit" Africa acum cîteva milioane de ani nu sînt expresia unor diverse remanieri cromozomale, apărute în diferite populaţii primitive de maimuţe. Am fi tentaţi să presupunem că da. Ar fi, oricum, cea mai plauzibilă explicaţie.

În decursul timpului, fiecare dintre liniile desprinse din trunchiul comun al hominidelor a „cunoscut" alte

---

* Celulă mică formată în timpul dezvoltării ovulului, care conţine numai un nucleu derivat din prima sau a doua diviziune meiotică.

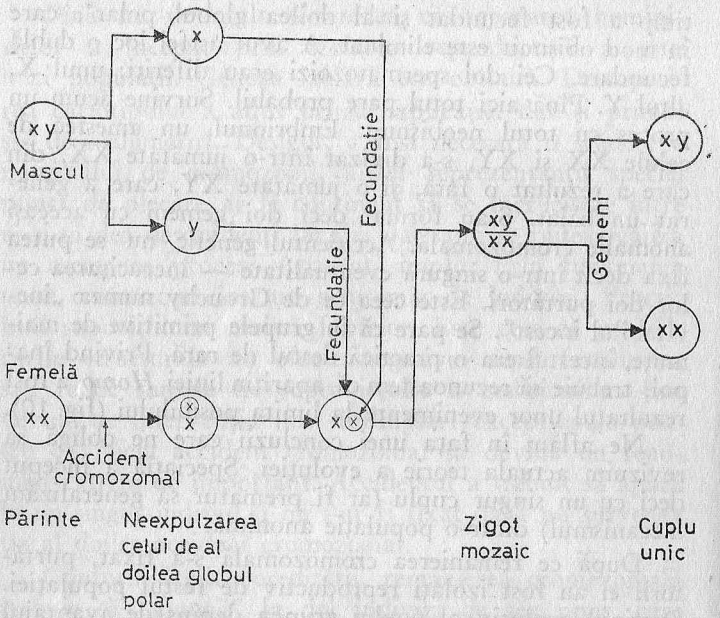


Fig. 10 Modul de formare a accidentului cromozomal unic care a dus la apariția lui *Homo* (după de Grouchy, 1973).

remanieri cromozomale. Aproape toate au fost de același tip: inversiuni pericentrice, și mai rar, dacă nu cumva vom descoperi că de fapt ele au fost cele mai frecvente, duplicațiile, adică dublarea unui număr oarecare de gene.

Compararea cromozomilor omului, cimpanzeului, gorilei și urangutanului a permis reconstituirea cariotipului strămoșului comun. Se poate presupune că o parte dintre cromozomi n-au suferit nici un fel de modificări importante, deoarece sînt similari la toate speciile sau la o parte dintre ele. Alți cromozomi prezintă însă

restructurări mai mult sau mai puțin evidente. La toate speciile au survenit cel puțin 8 remanieri pericentrice și alte modificări greu de identificat cu posibilitățile actuale.

Frecvența lor nu este prea mare. Inversiunile pericentrice nu sînt însă rare nici în populațiile umane actuale: 0,36‰, după cum nu sînt rare nici la alte specii.

Spuneam mai înainte că genetica clasică considera mutațiile genice drept factorul major al evoluției. Cîteva decenii la rînd s-a crezut că mutațiile genice au intrat în rezervorul genetic al speciei numai dacă au oferit purtătorilor un avantaj selectiv, chiar foarte mic. Cînd studiam mutațiile ne limitam, de obicei, la consecințele lor fenotipice majore, uitînd că mutația înseamnă, în primul rînd, modificarea structurii și funcției unei proteine enzimatice sau structurale. Uitam, de asemenea, că evoluția a „experimentat" de-a lungul a milioane de ani cele mai bune variante biochimice. Le-a găsit greu, dar odată ce le-a găsit le-a fixat ca atare. Modificarea lor însemna restructurarea unor procese biochimice fundamentale, a întregii organizări a organismului. Iată de ce mecanismul de transmitere a informației genetice este același la bacterii și la om, de ce procesele biochimice fundamentale sînt aceleași la șoarece și la om.

Pentru a înțelege mai bine acest fapt să ne oprim o clipă asupra diversității biochimice umane. Conform geneticii clasice, pe un locus se găsește o genă specifică, la majoritatea indivizilor dintr-o populație oarecare. Cele mai multe mutații, dacă nu cumva imensa lor majoritate, au consecințe negative. Cercetările moderne au demonstrat că una dintre caracteristicile tuturor speciilor este existența alelelor multiple; pe un locus dat se găsesc mai multe variante (alele) ale aceleiași gene.

Fiecare dintre ele este rezultatul unei mutații și ca atare condiționează sinteza unei proteine distincte, fie calitativ, fie cantitativ. Cu alte cuvinte, aceeași proteină poate exista în forme deosebite, cu activitate enzimatică normală sau anormală. De cele mai multe ori, ele sînt descoperite cu prilejul unor investigații speciale.

Conform datelor mai vechi, pe aproximativ 30% dintre loci există variante comune (alele frecvente). Estimarea inițială s-a dovedit inferioară realității. Nu este exclus ca pe fiecare locus să existe mai multe alele și, ca atare, fiecare individ să fie heterozigot pentru jumătate din locii lui.

Numeroase exemple pot ilustra această compoziție. Astfel, se cunosc cel puțin 60 de variante de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, cel puțin 18 variante de transferine, 30 de variante de albumine serice și aproximativ 200 de hemoglobine anormale. Nu se știe dacă acestea reprezintă numărul maxim. Probabil că nu. Cert este că pe un locus nu pot apărea prea multe alele, deoarece o parte dintre mutații sînt letale. Frecvența celor mai multe dintre ele oscilează puțin de la o populație la alta. Excepțiile — cîteva hemoglobine anormale, talasemia, unele variante de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază — au o distribuție geografică particulară.

Încep să se contureze astfel concluzii noi: 1) Mutațiile apar frecvent, mult mai frecvent decît s-a presupus; 2) Cea mai mare parte dintre ele sînt „tăcute", n-au nici un răsunet fenotipic; 3) Un procent mic antrenează tulburări biochimice grave.

Iată de ce, ne întrebăm, din ce în ce mai insistent, dacă mutațiile genice au făurit într-adevăr întreaga diversitate a speciilor. Mult timp am crezut că da. Am crezut, de asemenea, că bolile ereditare reprezintă prețul pe care l-am plătit pentru a putea evolua. Acum începem să ne îndoim de validitatea acestei afirmații. Mutațiile genice au avut un rol mai puțin important,

ele au modelat speciile, au favorizat diferențierea populațiilor. Și totuși, evoluția a însemnat o constantă amplificare a organizării organismelor, cîștigarea de noi caractere care au permis populațiilor să se adapteze mai ușor la mediu. Așadar, sîntem obligați să admitem că au intervenit fenomene genetice noi. Este vorba de un tip particular de mutație, de duplicație. În perspectivă imediată, duplicația este inutilă. Organismul nu are ce face cu gene deja prezente, deja incluse într-un sistem biochimic. Ele rămîn totuși materialul experimental al evoluției. Ele pot suferi mutații, care trec neobservate, chiar dacă modifică profund structura genei, pînă cînd devin utile (îndeplinesc o funcție necesară). Atunci intră în patrimoniul genetic al speciei.

Se pare că acesta este singurul mecanism important al evoluției genelor.

*

Genetica modernă a subliniat insistent marea diversitate a populațiilor. Sîntem siguri că toate grupele de animale, inclusiv omul, care au trăit suficient de mult timp izolate, au un profil genetic distinct. Izolarea a fost generată de factori diverși. Ne vom opri asupra unuia dintre ei care a contribuit substanțial la diferențierea populațiilor: efectul fondatorului. Datorită unor cauze obiective, la un moment dat, o populație oarecare se scindează sau, mai bine spus, dintr-o populație oarecare migrează un grup restrîns. El va duce cu sine numai o parte din diversitatea genetică a populației inițiale, parte care cuprinde, sau care poate cuprinde mutații recesive în stare heterozigotă, cu consecințe dramatice în formă homozigotă, gene rare și, bineînțeles, gene frecvente. Dacă unul dintre emigranți era purtătorul unei mutații recesive, în mod na-

tural aceasta va deveni frecventă, cu condiția ca grupul emigrat să rămînă izolat. În timp vor apărea numeroase boli ereditare sau va crește incidența unor caractere rare, proteine structurale, enzime . . .

Și iată un exemplu. După toate probabilitățile, cei dintîi locuitori ai Lumii Noi au venit din Asia. Ei au trecut peste strîmtoarea Behring în valuri mici și apoi s-au îndreptat spre sud. Nu se știe care era frecvența grupelor sanguine în primele populații umane de imigranți, dar se poate presupune că era similară cu cea a mongolizilor asiatici. Ei au avut probabil cele trei grupe sanguine A, B, 0. După pătrunderea în America, grupele de vînători și pescari au trăit în grupuri mici și izolate. Atunci cînd grupul devenea prea mare, el se diviza. La rîndul lui, fiecare grup avea numai o parte din universul genetic al populației din care s-a desprins. Așa se explică marea diversitate serologică a populațiilor contemporane de amerindieni. În unele triburi lipsește gena pentru grupa sanguină B, iar în altele frecvența grupei 0 se apropie de 100%.

Biologia moleculară a adus o nouă explicație a diversității biochimice a lumii vii. Și odată cu aceasta a readus în discuție problema selecției naturale. În spiritul teoriei darviniene, selecția era, alături de mutație, principalul factor al evoluției. Ea „hotăra" cine trebuie să trăiască și cine trebuie să moară. Supraviețuiau și se reproduceau numai purtătorii mutațiilor avantajoase. Ca atare, orice mutație care asigură purtătorilor un avantaj selectiv intră în patrimoniul genetic al speciei. Implicit, toate caracterele fenotipice ale speciilor sînt avantajoase. Să fie oare așa? Să nu existe oare caractere neutre?

Teoria sintetică a evoluției a schimbat semnificația selecției. Ea înseamnă natalitate și mortalitate preferențială. Cu alte cuvinte, cei care prezintă o mutație favorabilă trăiesc mai mult și au mai mulți descendenți

decît cei lipsiți de o asemenea șansă. În timp, mutația utilă se va răspîndi în întreaga populație și va înlocui alela veche. La nivelul populației, selecția naturală înseamnă schimbarea frecvenței genelor.

Teoria sintetică a evoluției era seducătoare atîta vreme cît se studiau numai caracterele fenotipice normale și anormale. Explicația era mai greu de acceptat în momentul în care se cobora spre procesele biochimice fundamentale. Devenea mereu mai puțin probabil că selecția naturală singură ar putea hotărî destinul mutațiilor. Care este, deci, rolul selecției naturale în cazul în care pe același locus și în aceeași populație apar și se fixează două sau mai multe alele? Putem admite, fără nici un fel de rezerve, că toate mutațiile sînt avantajoase, așa cum postulase genetica clasică? Desigur, unele sînt, deoarece altfel n-am putea înțelege marea lor frecvență. Partizanii teoriei sintetice afirmau că nu există excepții. Fiecare organism trăiește într-un mediu complex, mult prea complex pentru a putea descifra cu ușurință avantajul pe care îl aduce o mică modificare a structurii și funcției unei enzime oarecare. Atunci cînd posibilitățile noastre ne-o vor permite vom descoperi că de fapt nu există decît mutații avantajoase. Este suficient ca o genă să confere purtătorilor un avantaj, cît de mic, de 1%, și ea se va fixa.

Geneticianul japonez Kimura nu este însă de aceeași părere. El pleacă de la faptul că cel puțin o treime, dacă nu cumva toți locii sînt polimorfici și că marea lor majoritate nu antrenează nici o modificare importantă a funcției proteinelor sintetizate. El explică acest fenomen în felul următor: cele mai multe mutații sînt neutre și se fixează în absența selecției naturale. Aceasta este teoria nedarviniană a evoluției. Conform acestei teorii, genele au un ritm de mutație constant, mai exact, substituirea aminoacizilor în proteinele ver-

tebratelor se desfăşoară cu o viteză constantă pentru o proteină specifică. S-a apreciat că substituirile apar odată la 50 de ani. Înlocuirile au un caracter întîmplător, fără nici o legătură cu mediul înconjurător.

Teoria nedarviniană a evoluţiei n-a fost primită „neutru". Ca orice teorie revoluţionară, ea a fost privită fie ca unul dintre cele mai semnificative momente din genetica secolului al XX-lea, fie ca o simplă speculaţie.

Noi considerăm teoria lui Kimura corectă. Oricum, ea ne-a obligat să revedem mecanismul evoluţiei.

Evoluţia genelor. Ceea ce este valabil pentru drosofilă este valabil şi pentru elefant, cu diferenţa că ultimul este ceva mai mare, a spus cîndva J. Monod. Această afirmaţie presupune o organizare similară a întregului univers ereditar. În linii mari, aserţiunea lui Monod este corectă. Nu numai principiile de organizare sînt asemănătoare, ci şi produsul activităţii genelor. S-a descoperit, în ultimii ani, că o genă odată integrată într-un lanţ metabolic nu mai dispare, ea fiind fixată. Selecţia naturală nu putea proceda altfel. Un lanţ metabolic este rezultatul a nenumărate tentative, a nenumărate eşecuri. Apariţia lui reprezintă un mare succes, care trebuie păstrat ca atare. Iată de ce noi avem gene comune cu toate fiinţele, cu bacteriile, cu iarba, cu fluturii, cu vulturii, cu maimuţele . . .

Bineînţeles, evoluţia a adăugat permanent noi sisteme genice. Dacă este aşa, de ce să nu cercetăm evoluţia la nivelul acestor sisteme? Am înţelege mai bine nu numai evoluţia, ci şi asemănările sau diferenţele dintre specii. Acest lucru este deocamdată imposibil. Putem face însă altceva, putem studia similitudinile dintre proteine. Ar fi suficient să determinăm secvenţa aminoacizilor unui număr cît mai mare de proteine şi

am putea vedea prin cîţi aminoacizi se deosebeşte o specie de alta. Teoretic, două specii surori ar trebui să fie extrem de asemănătoare. Deosebirile ar creşte paralel cu distanţa filogenetică dintre ele. De pildă, între om şi maimuţă deosebirile ar fi minime.

Dintre numeroasele exemple intrate în circulaţia ştiinţifică am ales unul: evoluţia citocromului c, unul dintre inelele lanţului respirator. Acest citocrom a apărut odată cu primele organisme. El este alcătuit din 104 aminoacizi. Dintre speciile existente numai în cîteva citocromul c are alt număr de aminoacizi. Astfel, în drojdia de bere are 107, în grîul încolţit, 112 etc. În decursul evoluţiei s-a produs un număr variabil de substituiri. Acest număr este direct proporţional cu vechimea speciilor. Între mamifere şi păsări există în medie 11 aminoacizi deosebiţi. Între mamifere şi ciuperci există 43 de aminoacizi diferiţi. Nu toţi aminoacizii citocromului c pot fi însă înlocuiţi; 34 dintre ei n-au fost modificaţi niciodată de-a lungul întregii istorii a vieţii. Şi iată de ce. Înlocuirea lor este incompatibilă cu funcţionarea proteinei. Asemenea mutaţii au apărut, neîndoielnic, dar au fost eliminate.

Pornind de aici se poate calcula timpul necesar fixării unei mutaţii şi indirect momentul apariţiei speciei.

Fiecare proteină îşi are propriul său ritm evolutiv. Unele proteine au evoluat lent, iar altele rapid. Astfel, de pildă, s-a ajuns la concluzia că ciupercile s-au separat, ca linie evolutivă, în urmă cu 1,1 miliarde de ani, iar ramificarea vertebratelor şi nevertebratelor a avut loc cu 500 de milioane de ani mai tîrziu.

Studiul comparat al proteinelor şi al altor substanţe a dus la cîteva concluzii cu totul neaşteptate, în vădită contradicţie cu datele biologiei clasice. Astfel, omul şi cimpanzeul erau incluşi, şi continuă să fie în-

cadrați, în genuri deosebite. Nimeni nu s-a gîndit vreodată că ei ar putea aparține unor specii apropiate. Și totuși aceasta pare să fie noua concluzie a geneticii moleculare. Diferența dintre noi și cimpanzeu — este vorba de structura unui număr relativ mare de proteine — nu este mai mare decît aceea dintre două specii surori, dintre două specii de drosofilă, să spunem.

DRUMURILE UMANIZĂRII

Conform unei ipoteze de largă circulație, noi nu sîntem singuri în univers. Viața apare oriunde găsește condiții prielnice și apoi evoluează spre forme din ce în ce mai complexe și mai bine adaptate la mediu. Așa s-a întîmplat și pe planeta noastră.

Evoluția a culminat cu apariția omului.

Despre lungul drum al maimuței spre om și mai ales despre începuturile acestui drum se știu puține lucruri. Se presupune, cu multă probabilitate, că filumul uman s-a desprins din marele trunchi al maimuțelor acum 25 de milioane de ani (fig. 11). Strămoșul nostru trebuie să fi fost o maimuță ca oricare alta. A evoluat lent, iar în urmă cu 4 sau 5 milioane de ani a început să se ramifice. S-au conturat atunci mai multe tendințe evolutive, fiecare cu propriile ei particularități genetice și, bineînțeles, morfologice. După o luptă îndelungată pentru supraviețuire, numai una dintre aceste linii evolutive a reușit să depășească toate greutățile începutului și să-și continue drumul. Celelalte au dispărut. Din cele spuse se desprinde o concluzie importantă, și anume aceea că omul nu este rezultatul unei evoluții lente și liniare. El este rezultatul evoluției uneia dintre numeroasele specii de maimuțe care au încercat să treacă hotarul umanizării.

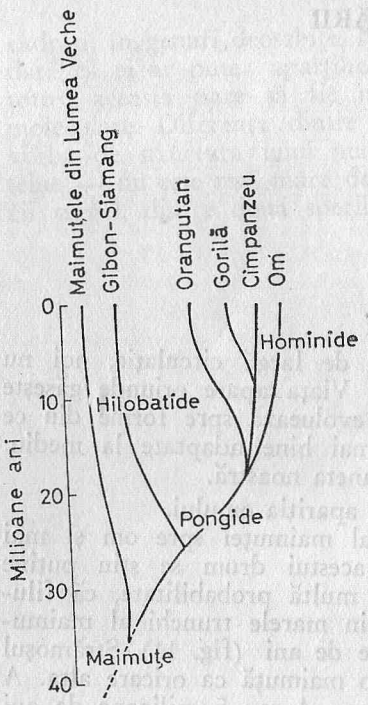


Fig. 11. Arborele filogenetic al omului și al maimuțelor.

Analizînd toate tentativele de umanizare pe care le cunoaștem, sîntem surprinși de faptul că cele mai vechi hominide aveau deja multe caractere moderne. Mersul biped al acestor „maimuțe", dacă mai pot fi numite astfel, seamănă cu al nostru. Surpriza este numai aparentă, deoarece evoluția a pregătit terenul pentru cea mai importantă fază a umanizării, transformarea craniului și implicit a creierului.

Spuneam mai înainte că mai multe specii de maimuțe „băteau la poarta umanizării". Cîte? Nu se știe exact. Unii antropologi afirmă că au fost patru specii. Ceea ce pare sigur este faptul că au trăit simultan mai multe linii evolutive, și că ele au coexistat sute de mii sau milioane de ani în aceeași imensă regiune: Africa de est și de sud. Ele se aflau însă pe diferite trepte de evoluție. Unele nu se deosebeau prea mult de maimuțele primitive, de exemplu, megantropul, altele erau mai evoluate, australopitecii. Dar ambele linii s-au stins.

După toate probabilitățile, istoria omului a început cu Lucy, descoperită în fabulosul Afar din Etiopia,

noul paradis al paleontologiei, în straturi care au o vechime de cel puțin 3 milioane de ani. Era un hominid scund, abia depășea 120 cm, cu oasele lungi asemănătoare celor ale omului actual. Craniul, atît cît s-a păstrat, pare să fi aparținut unei maimuțe. Mult mai recent este faimosul craniu „1470", găsit pe marginea lacului Rudolf din Kenya. El nu are decît 2 600 000 de ani și totuși și-a cîștigat un loc definitiv în arborele genealogic uman, prin capacitatea lui craniană de 800 cm^3, cu mult mai mare decît a tuturor contemporanilor lui, a celebrilor australopiteci și parantropi.

Am menționat numai doi dintre primii reprezentanți ai liniei *Homo*, dar mai sînt și alții. În lipsa unei nomenclaturi mai bune, toți au fost incluși în grupul hominidelor timpurii, care constituiau o specie, probabil prima din succesiunea de specii ce a dus la omul actual.

Unde a avut loc umanizarea? Leagănul presupus al omenirii a fost mutat de-a lungul deceniilor din sudul Asiei în Africa și din Europa în Siberia.

Putem oare acum, pe baza faptelor de care dispunem, să localizăm zona în care a apărut omul? Nu, deoarece, în măsura în care datele actuale ale geneticii nu se vor modifica prea mult, putem presupune că apariția liniei *Homo* a fost un eveniment izolat, apărut într-o mică grupă de maimuțe. Din această grupă s-au desprins cîțiva purtători ai accidentului genetic despre care am vorbit, și care au migrat, poate, la mii de kilometri, acolo unde au fost găsiți în prezent. De aceea nu putem să fixăm cu certitudine locul în care a început istoria speciei *Homo*, dar credem că el nu poate fi decît undeva în Africa.

N-ar fi însă deloc exclus ca, în același timp, să fi avut loc și alte tentative de umanizare în Arabia și în sud-estul Asiei. Acolo s-au descoperit cîteva resturi

fosile, unele aberante, altele mai mult sau mai puțin apropiate de cele găsite în Africa.

Evoluția a continuat și locul hominidelor primitive a fost luat de *Homo erectus,* specie care include pitecantropii, sinantropii, atlantropii, omul de la Heidelberg, un mare grup de populații răspîndite în toată Lumea Veche. Se crede că primii reprezentanți ai acestei specii ar fi apărut în Africa, în urmă cu un milion de ani, dacă nu cumva cu mai mult și că ar fi fost contemporani, destul de mult timp, cu ascendenții lui direcți, cu hominidele primitive și cu australopitecii.

Din Africa, *H. erectus* a migrat spre Europa și Asia îndepărtată. Se pare că în Djawa și în China ar fi ajuns acum cel puțin 500 000 de ani. În Djawa și poate și în China ultimii reprezentanți ai lui *H. erectus* au supraviețuit pînă acum 200 000 de ani.

H. erectus este considerat de foarte mulți antropologi ca cea de-a doua specie *Homo.* Firește, el era mai evoluat decît hominidele primitive. Avea craniul mai mare decît predecesorii lui: capacitatea craniană oscila între 900 și 1 300 cm^3. Fața s-a umanizat puțin, iar mersul lui era biped, surprinzător de modern.

Spunem că *H. erectus* pare să fie veriga de legătură dintre prima specie *Homo* și noi, dar Leakey, unul dintre celebrii paleontologi ai ultimelor decenii, crede că *H. erectus* era prea primitiv, chiar dacă avea multe caractere umane, ca să fi dat naștere lui *H. sapiens.* După părerea lui, *H. erectus* este doar o simplă tentativă de umanizare, unul dintre cele mai spectaculoase eșecuri ale evoluției.

Pentru mulți dintre antropologii de acum două decenii lumea neandertaliană era, neîndoielnic, penultima fază a evoluției umane. Ea a descins direct din *H. erectus* și a dat naștere lui *H. sapiens.* Ipoteza părea plauzibilă. Mai întîi din punct de vedere cronologic.

Neandertalienii au pătruns pe scena evoluției în urmă cu aproximativ 100 000 de ani și au dispărut abia acum 50 000 de ani sau chiar mai puțin, cînd a apărut în mod exploziv *H. sapiens.* La cele de mai sus se adăugau argumentele morfologice. Neandertalienii ocupă o poziție intermediară între *H. erectus* și omul modern.

Cu timpul s-au adăugat însă numeroase alte descoperiri și situația s-a complicat. Ne-am fi așteptat ca noile resturi fosile să confirme unitatea lumii neandertaliene. Dar fiecare nouă descoperire arăta că lumea neandertaliană a fost destul de puțin uniformă. Nu cumva, întrebarea era șocantă, separarea unei specii *H. neanderthalensis* avea un caracter arbitrar? Dobzhansky, unul dintre creatorii evoluționismului modern, încerca să răspundă la această întrebare, afirmînd că în ultima sută de mii de ani pămîntul a fost ocupat de o singură specie *Homo,* și anume de *H. sapiens,* cu populații timpurii, neandertaliene, și tardive, populațiile incluse cîndva în specia *H. sapiens.* Populațiile timpurii au fost denumite *H. sapiens neanderthalensis,* iar cele tardive, *H. sapiens sapiens.* Geneticienii au acceptat fără ezitări sugestia lui Dobzhansky, dar mulți dintre antropologi au rămas legați de clasificările tradiționale.

Teoria lui Dobzhansky avea nevoie de o dovadă, iar singura mărturie valabilă nu o poate constitui decît existența unei populații de amestec între grupele de *H. neanderthalensis* și cele de *H. sapiens* (se știe că o specie este constituită din populații interfecunde). Și într-adevăr, există o populație cu caractere intermediare. Este vorba despre resturile fosile din peșterile din Muntele Carmel (Israel). Populația a fost surprinzător de polimorfă. Ea ar putea constitui argumentul pe care îl căuta Dobzhansky, doar dacă s-ar elimina eventualitatea — aceasta este altă ipoteză — că ea ar

reprezenta o tentativă evolutivă locală. Şi deocamdată nimeni nu ştie care ipoteză este corectă.

Se pare totuşi că nici una dintre cele două ipoteze menţionate mai înainte nu este corectă.

În urmă cu aproximativ 200 000 de ani, deci cu mult mai înainte de explozia neandertaliană, în Europa — aici există deocamdată dovezi — s-a conturat o populaţie deosebit de evoluată, mult mai apropiată de omul actual decît neandertalienii. După toate probabilităţile, această linie cunoscută prin craniile de la Swanscombe (Anglia) şi Arago (Franţa), pentru a menţiona numai două exemple, ar fi dus la omul modern. Ei au fost numiţi *presapiens*. Se pare, astfel, că acum 70—80 000 de ani Lumea Veche era ocupată de două specii cu destine evolutive diferite: *H. neanderthalensis*, ultimul mare eşec al evoluţiei, şi *H. sapiens*, mult mai evoluat.

Dar de unde venea omul de Neanderthal şi, dacă nu aparţine speciei *H. sapiens*, de ce a dispărut după ce a creat o remarcabilă cultură de piatră şi ocupase întreaga Lume Veche?

Se presupune că omul de Neanderthal s-a desprins împreună cu linia *sapiens* din lumea pitecantropină. Firesţe, fiecare a avut un punct de plecare propriu.

Dar de ce au dispărut oare atîtea specii în cursul evoluţiei? Se crede că au supravieţuit numai cele care au reuşit să-şi asigure o mare diversitate genetică, o variabilitate compatibilă cu toate variaţiile mediului şi au dispărut toate populaţiile care, din diferite cauze, mai mult sau mai puţin clare, au rămas uniforme din punct de vedere genetic. Plecînd de aici, putem presupune că neandertalienii au ieşit de pe scena istoriei pentru că au continuat să trăiască în grupe mici şi izolate, pentru că nu s-au amestecat cu alte populaţii, aşa cum s-a întîmplat cu populaţiile de *H. sapiens*.

Şi astfel, ultimii neandertalieni ar fi dispărut treptat, abia acum 30 000 de ani. N-ar fi deloc exclus însă, ca în colţuri retrase ale pămîntului, neandertalienii să fi supravieţuit pînă la sfîrşitul paleoliticului superior.

Dacă ipoteza pe care am prezentat-o mai sus este corectă, atunci populaţiile *presapiens* şi *sapiens* ocupă de 200 000 de ani o mare parte din Lumea Veche. În acest timp, suficient de mare, s-a realizat întreaga diversitate umană actuală.

Conform unor concepţii devenite clasice, populaţiile contemporane pot fi împărţite în trei sau patru rase mari — europidă, mongolidă, negridă şi eventual australidă — fiecare dintre ele cu un număr variat de rase secundare.

Pentru mulţi geneticieni conceptul de rasă este o reminiscenţă din perioada de început a antropologiei. Diversitatea speciei umane este însă o realitate neîndoielnică. Şi pe măsură ce descoperim noi caractere cu mod de transmitere bine stabilit ne întărim convingerea că variabilitatea intrapopulaţională este mai mare decît cea interpopulaţională. Or pînă acum credeam că diferenţele între populaţii sînt considerabil mai mari decît cele dintre membrii aceleiaşi populaţii. De aceea, pentru a înţelege istoria umană putem renunţa foarte uşor la termenul de rasă. În locul raselor, studiem populaţiile, evident cu un punct de vedere genetic.

*

S-a vorbit şi se vorbeşte foarte mult despre perspectivele evoluţiei umane. Nu de puţine ori s-a presupus că în viitorul îndepărtat specia noastră va fi înlocuită de o specie nouă, mai evoluată, mai bine adaptată condiţiilor de mediu caracteristice civilizaţiei tehnotronice. S-a presupus, de asemenea, că omul viitorului va „renunţa" la o parte dintre particularităţile lui actuale,

va fi scund, cu mîini lungi, cu mai puține degete, și, bineînțeles, va avea un craniu imens, capabil să asimileze un număr uriaș de informații.

Nu, specia noastră nu va mai genera niciodată o altă specie. Cauzele sînt ușor de dedus dacă privim speciația de pe pozițiile geneticii. Ceea ce se va modifica va fi frecvența genelor. Spargerea izolatelor — a populațiilor ai căror membri se căsătoresc exclusiv sau aproape exclusiv între ei —, amestecurile mereu mai intense ale populațiilor vor duce cu siguranță la reducerea frecvenței unor gene și la creșterea frecvenței altora. Consecințele acestor modificări vor fi minime, deoarece va fi afectată în primul rînd incidența genelor neutre.

Cele mai importante urmări asupra evoluției speciei umane le va avea ameliorarea condițiilor social-economice. În acest fel o serie de caractere vor atinge limita maximă fixată genetic. Este sigur că, de exemplu, fără intervenția bio-ingineriei genetice, durata medie de viață nu va crește mai mult decît a „hotărît" selecția naturală. Sau, ca să mai dăm încă un singur exemplu edificator, nu vom depăși niciodată înălțimea medie a speciei. În această privință există o dovadă deosebit de convingătoare: înălțimea medie a crescut pretutindeni unde s-au îmbunătățit condițiile social-economice. În S.U.A., de pildă, creșterea înălțimii a început spre sfîrșitul secolului trecut și după cîteva generații a încetat. În prezent, ca și acum 30 de ani, înălțimea medie a bărbaților este de 176 cm, iar a femeilor de 164 cm, fiind aceeași și la albi și la populațiile de culoare. S-au atins limitele genetice. Este aproape sigur că numeroase alte populații vor ajunge la aceleași valori. Bineînțeles, vor exista și diferențe generate de structura genetică a populațiilor.

Nu este însă atît de important dacă specia noastră va suferi sau nu mici restructurări somatice. Important este că noi avem un potențial creator imens, că putem transforma Pămîntul, că vom ieși din limitele sistemului nostru solar spre colțurile îndepărtate ale Universului. Rămîne să demonstrăm că sîntem o specie înțeleaptă.

CONTROLUL EREDITĂȚII

Genetica s-a dezvoltat întotdeauna sub aripa generoasă a speranței că într-o zi va reuși să controleze universul genetic al tuturor speciilor, să creeze specii noi, să corecteze imperfecțiunile evoluției și să asigure omului un destin biologic demn de marele lui potențial creator. Un asemenea scop implică nu numai un imens efort creator, ci și nenumărate discuții contradictorii, firești dacă ne gîndim că orice intervenție asupra structurilor ereditare poate avea consecințe sociale, etice și economice imprevizibile. De aceea, fiecare pas înainte al geneticii este dublat de o largă investigație a efectelor ei în toate domeniile. Oricum, progresele impresionante ale geneticii ne-au apropiat de momentul cînd va deveni posibil controlul eredității. S-ar putea, așa cum s-a mai spus, ca o serie de descoperiri să pună omenirea în fața unor opțiuni imediate, cu remarcabile avantaje și dezavantaje.

Neîndoielnic, scopul major al geneticii umane din viitoarele două sau trei decenii va rămîne lupta împotriva bolilor ereditare. Nici n-ar putea să fie altfel atîta vreme cît tulburările genetice ocupă un loc important în ierarhia patologiei umane. După toate probabilitățile, genetica va utiliza numai mijloace conservatoare, cu alte cuvinte, nu va modifica direct universul

genetic al individului, ci va încerca în primul rînd — ceea ce face dealtfel și acum — să descopere un număr cît mai mare de agenți mutageni. Bineînțeles, nu ea va decide dacă acești agenți trebuie eliminați sau nu din mediul ambiant. Orice hotărîre va fi luată numai după ce se vor analiza atent avantajele și dezavantajele fiecăruia dintre ei. Radiațiile ionizante, pentru a da numai un exemplu, sînt în mod cert mutagene. Ele au pătruns însă atît de adînc în civilizația noastră, încît nu putem renunța la ele. Avem însă obligația de a le diminua efectele. Totodată genetica va căuta să preîntîmpine apariția bolilor ereditare, mai corect spus să scadă frecvența lor. Acest aspect trebuie subliniat, deoarece bolile ereditare nu vor dispărea niciodată atîta vreme cît va exista viață. Pentru concretizarea acestui obiectiv, genetica operează și va opera pe fronturi multiple.

„Creierul" imunologic. De la Hipocrate pînă acum două sau trei decenii s-a susținut că bolile, sau cel puțin o parte dintre ele, survin pe un anumit teren. Dar ce înseamnă teren? Nimeni nu putea da o definiție satisfăcătoare, dar nici nu putea contesta că există familii predispuse la tuberculoză, la ulcer, la diabet, la tulburări psihice grave. În ultimul deceniu, datorită progreselor geneticii, s-a putut da un răspuns satisfăcător la unele dintre marile întrebări pe care le ridică relația teren-patologie. Am putut înțelege, astfel, că ulcerul și diabetul sînt condiționate genetic (mai bine spus, parțial genetic). Originea multor tulburări ar fi rămas însă obscură fără cuceririle recente ale imunologiei. Ea a deschis unul dintre cele mai spectaculoase capitole din istoria medicinii moderne.

Descoperirea, la începutul acestui secol, a grupelor sanguine a făcut posibilă transfuzia. Inițial s-a crezut chiar că determinarea grupelor sanguine clasice — A,

B, 0 — este suficientă pentru efectuarea transplantelor. Foarte curînd s-a constatat însă că mecanismele imunologice sînt mult mai complexe decît s-a bănuit, că în fiecare organism există un vast sistem de apărare care comandă acceptarea sau eliminarea unei grefe, care asigură înfrîngerea agenţilor infecţioşi. Acest sistem, numit HL-A (Human leucocyte-antigen), este controlat de un grup de gene situat pe cromozomul 6. Pentru a fi eficace, sistemul trebuie să fie polimorf. Şi este. Pînă acum s-au identificat mai mult de 300 de haplotipuri (materialul genetic prezent pe fiecare dintre cei doi cromozomi din perechea a 6-a). În total sînt posibile 45 000 de combinaţii genetice. Enorm! Această cifră ne explică de ce indivizii răspund atît de diferit la infecţii.

Există o corelaţie între prezenţa sau absenţa unui antigen şi apariţia unei boli. Pînă în prezent s-a stabilit că cel puţin 20 de boli apar preferenţial la purtătorii unor antigene. Iată numai cîteva exemple. Purtătorii antigenului B27 au de o sută douăzeci de ori mai multe riscuri de a face reumatism, cei cu antigenul BW17 au de cinci ori mai multe riscuri de a face psoriazis, iar cei ai antigenului DW2 fac de cinci ori mai des scleroză în plăci decît cei care n-au aceste antigene.

Descoperirea acestor asociaţii pare să deschidă drumuri noi medicinii profilactice. Testînd la naştere fiecare nou-născut vom putea preveni apariţia multor boli, vom orienta copiii spre domeniile de activitate în care există cei mai puţini factori nefavorabili, vom începe lupta împotriva bolilor cu mult înainte de manifestarea primelor semne.

Noi, heterozigoţii! Fiecare dintre noi este purtătorul unui mic număr de mutaţii în stare heterozigotă (un heterozigot are o genă normală şi una anormală). Numai întîmplarea „decide" care genă va fi modificată şi tot hazardul hotărăşte dacă cei doi soţi sînt heterozigoţi pentru aceeaşi genă sau pentru gene diferite. În prima ipoteză, fiecare dintre copiii lor are un risc de 25% de a fi homozigot anormal, dacă mutaţia este situată pe un autozom. Aceasta este cea mai importantă categorie de purtători. Există şi mutaţii situate pe unul dintre cei doi cromozomi de sex X.

Descoperirea tuturor heterozigoţilor ar duce la o reducere impresionantă a bolilor recesive (practic am putea vorbi chiar despre dispariţia lor). Dar ne-am amăgi dacă am crede că vom reuşi vreodată o asemenea performanţă. Cum să studiem activitatea a mii sau zeci de mii de gene ale fiecăruia dintre cele cîteva miliarde de oameni. Sigur, am putea cerceta doar nivelul enzimatic în cîteva dintre cele mai frecvente şi mai grave boli. Şi acest deziderat iese însă din limitele posibilităţilor noastre actuale. Putem doar să investigăm grupele cu risc genetic mai mare — populaţii în care o mutaţie dată atinge frecvenţe inacceptabile.

De cele mai multe ori geneticienii cercetează doar familiile în care s-a născut un copil anormal. Deşi teoretic părinţii sînt heterozigoţi pentru o mutaţie autozomală, nu este exclus ca mutaţia să fie situată pe cromozomul X. Evident, în ultima eventualitate riscul reapariţiei tulburării se schimbă.

Detectarea heterozigoţilor are consecinţe deosebit de importante, ea permiţînd descoperirea familiilor cu risc mare. În momentul în care doi heterozigoţi vor să se căsătorească, ei îşi asumă riscuri bine definite. Ei trebuie să ştie că fiecare viitor copil va putea fi handicapat genetic. Hotărîrea lor de a avea sau nu copii va depinde de doi factori: de posibilitatea de a descoperi tulburarea la începutul vieţii intrauterine şi de existenţa unui tratament eficace.

Şi totuşi într-o zi, greu de spus cînd, fiecare nounăscut va avea o fişă genetică în care se va specifica structura unui număr de gene, a celor implicate în cele mai obişnuite boli ereditare.

Diagnostic în primele luni de viaţă. Descoperirea intrauterină a bolilor ereditare nu pare la prima vedere o problemă prea dificilă. Nadler, un genetician din Chicago, a propus o soluţie extrem de eficace: să se obţină lichid amniotic şi să se facă culturi de celule. În lichid plutesc celule din placentă. Şi cum placenta are structura genetică a embrionului, orice tulburare genetică, indiferent dacă este cromozomală sau biochimică, va fi descoperită în celulele extrase prin amniocenteză. Lichidul amniotic se obţine prin puncţie transabdominală. Deoarece există riscul de a înţepa fătul, se impune localizarea prealabilă a placentei, de obicei cu ajutorul ultrasunetelor. Amniocenteza nu se poate face decît după săptămîna a 16-a de sarcină, atunci cînd există o cantitate suficient de mare de lichid amniotic. Firește, fătul este foarte mare, are aproape 100 mm. Cele două dezavantaje importante, riscul de a leza fătul şi mai ales dificultăţile pe care le ridică întreruperea unei sarcini foarte mari, fac din amniocenteză o soluţie extremă. Ea poate fi utilizată în cazurile în care există un risc important de a naşte un copil malformat. Şi asemenea circumstanţe nu sînt rare.

O mamă a născut un copil cu trizomie 21. În cazul în care trizomia este liberă, adică copilul are 47 de cromozomi, şi părinţii sînt citogenetic anormali, riscul recurenţei este neglijabil. Dacă însă copilul are o translocaţie — cromozomul supranumerar s-a unit cu un alt cromozom şi unul dintre părinţi, de obicei mama, are aceeaşi anomalie — riscul reapariţiei unui nou

copil cu aceeaşi tulburare ajunge la 33% (riscul real este mai mic).

Părinţii doresc, uneori, un nou copil, dar vor în acelaşi timp să ştie dacă el va fi normal. Hotărîrea finală o aduce studiul cromozomal al produsului de concepţie.

Să ne imaginăm acum o familie în care s-a născut un copil cu o tulburare recesivă autozomală, cu defect biochimic binecunoscut. Este neîndoielnic că părinţii sînt heterozigoţi. Riscul recurenţei este de 25%. Nu putem lăsa o asemenea sarcină să evolueze fără o determinare genetică.

Apoi, orice femeie trecută de 40 de ani care vrea să aibă un copil va naşte numai după ce s-a stabilit dacă produsul de concepţie este sau nu normal citogenetic. Aceasta este o indicaţie majoră, deoarece mamele în vîrstă — sub raport genetic, limita inferioară a acestei perioade este de 40 de ani — nasc mai frecvent decît mamele tinere copii cu mongolism.

Există însă şi boli condiţionate de mutaţii situate pe unul dintre cei doi cromozomi X, fără defect biochimic cunoscut. Aceste boli sînt transmise de femei şi se manifestă aproape întotdeauna la bărbaţi. În lipsa unui diagnostic de certitudine, se determină doar sexul fătului, urmînd ca toţi embrionii masculini să fie eliminaţi, deşi se ştie că o parte dintre ei sînt normali. Nu există deocamdată altă soluţie. Trebuie să sacrificăm un procent de produşi de concepţie, genetic indemni, pentru a evita apariţia unor handicapaţi.

Am arătat că putem determina cu certitudine şi sexul fătului, dar nu o vom face fără o puternică justificare. Există alte metode mai simple pentru a satisface curiozitatea părinţilor. De pildă, se studiază prezenţa sau absenţa cromatinei sexuale în mucusul din colul uterin. Prezenţa ei anunţă un embrion feminin. Dar în nici una dintre cercetările făcute pînă acum concordanţa din-

tre datele citogenetice și sexul copilului n-a fost de 100%. Diferența s-ar datora unor erori de interpretare și, în mod excepțional, unei anomalii cromozomale (fete 45 X sau băieți 47 XXY; primele sînt evident cromatin negative, iar ultimii, cromatin pozitivi).

Pornind de la același principiu, s-a studiat prezența corpusculului F (care este expresia Y-ului) în celulele din mucusul colului uterin. Rezultatele sînt similare cu cele obținute prin intermediul tehnicii menționate mai înainte. Mai există o cale, mai laborioasă și mai puțin sigură, căutarea corpusculului F în leucocitele materne. Se știe că o parte din celulele sanguine ale embrionului trec în circulația maternă. Dacă embrionul este masculin, atunci un mic procent dintre leucocitele mamei vor avea corpusculul caracteristic.

•

Multe malformații congenitale grave sînt condiționate fie poligenic, fie mezologic (de factori de mediu). De aceea, nici cercetările citogenetice, nici studiul enzimelor nu aduc informații concludente. Și totuși, o parte dintre aceste malformații pot fi descoperite relativ ușor. În ultimii 20 de ani s-a reușit, de pildă, să se detecteze cu certitudine prezența embrionilor cu malformații de tub neural (anencefalia). Malformația este relativ rară, cu excepția Irlandei și a Țării Galilor, unde frecvența anencefaliei ajunge la 3—4‰, iar a spinei bifida depășește, în Irlanda, 4‰. În sarcinile anormale (în care embrionul prezintă una dintre cele două malformații) apare în lichidul amniotic o substanță specifică, alfa-1-fetoproteina. Aceeași substanță este prezentă și în sîngele mamei.

Anomaliile craniene pot fi descoperite prin intermediul ultrasunetelor. Stabilirea dimensiunilor craniului în diverse etape ale evoluției intrauterine ne permite să constatăm dacă fătul are anencefalie sau hidrocefalie.

Credem că în viitorul nu prea îndepărtat vom putea afla că și în alte malformații congenitale apar anomalii biochimice specifice. Aceasta nu înseamnă că vom practica amniocenteza în mod sistematic. O vom face însă în toate cazurile în care din sarcina anterioară a rezultat un copil cu malformații.

•

Și acum controlul direct al eredității.

Teoretic controlul eredității este posibil la diverse nivele. Un prim nivel este cel al celulelor germinale. Se știe că fiecare individ este produsul fuzionării a două celule germinale și că fiecare dintre ele aduce, în cei 23 de cromozomi, factorii care vor determina sexul și genele ce vor condiționa întreaga viață a individului, din momentul concepției pînă la moarte. De aceea, analiza structurii genetice a gameților ar constitui unul dintre cele mai importante evenimente din istoria științei. O cercetare a numărului de cromozomi și a structurii genelor ar permite selecționarea gameților cu cromozomii de sex doriți și cu gene normale. Toți gameții necorespunzători ar fi eliminați. În acest fel s-ar evita marea majoritate a avorturilor spontane, precum și apariția copiilor handicapați genetic. Selecția gameților, chiar fără intervenția ingineriei genetice, ar modifica considerabil frecvența genelor în populație, mărind incidența caracterelor considerate pozitive: inteligență, înălțime etc. Acest deziderat nu va fi probabil niciodată realizat. Gametul este un produs unic, asupra căruia nu se poate interveni.

Singurul lucru pe care îl vom putea face va fi să separăm cele două tipuri de gameți X și Y (separarea o putem obține și acum, dar pe gameți fixați în labo-

rator). Încercările făcute pînă acum prin centrifugare sau prin electroforeză nu au dat rezultatele așteptate. Totuși separarea spermatozoizilor este posibilă și va fi făcută. Ar urma după aceea însămînțarea artificială. Dar oare va fi folosită această metodă? Vor prefera părinții să-și aleagă singuri sexul copiilor sau vor lăsa, ca și pînă acum, ca natura să hotărască? Și dacă părinții vor accepta metoda, guvernele lumii noastre își vor da consimțămîntul? Sau, în ipoteza în care o vor accepta și părinții și forurile de decizie națională, vor beneficia de această posibilitate toate cuplurile? Răspunsurile nu sînt ușor de dat. Și iată de ce.

Fără îndoială, cea mai mare parte a părinților ar prefera să se substituie hazardului. Opțiunea lor ar fi legitimă numai în măsura în care nu ar avea nici un fel de consecințe demografice. Or, toate anchetele sociologice făcute pretutindeni demonstrează că predeterminarea sexului ar duce la un dezechilibru între numărul de băieți și numărul de fete. În țările dezvoltate raportul între numărul de băieți și cel de fete ar oscila între 3 : 1 și 3 : 2. În regiunile în curs de dezvoltare, disproporția ar fi catastrofală: 41 : 1, 50 : 1. Preferința este ușor de explicat. În țările sărace, băieții constituie o forță de muncă importantă și sprijinul părinților bătrîni, incapabili să mai lucreze. O asemenea rupere a echilibrului ar putea periclita însăși evoluția speciei. Iată de ce sociologii, ca și toți cei implicați în predeterminarea sexului, sînt siguri că metoda nu va fi folosită decît în zootehnie și numai în cazuri excepționale la om, în familiile în care există deja mai multe fete și părinții vor și un băiat. Este o dorință firească pe care forurile de decizie ar putea s-o înțeleagă.

Dar chiar dacă în urma unei educații intense a populației, predeterminarea sexului ar fi liberă, este greu de crezut că ea va fi aplicată pretutindeni. Ea reclamă o bază tehnică și umană dezvoltată, greu accesibilă, cel puțin în viitorul previzibil, tuturor țărilor. Oricum, metoda în sine se va înscrie printre marile performanțe ale acestui secol.

Ingineria genetică — o realitate! De pe vremea cînd nu se știa încă nimic despre structura genelor, geneticienii își imaginau ziua în care vor reuși să modifice microcosmosul ereditar. Firește, între timp geneticienii au realizat noi specii de animale și noi soiuri de plante cu mare valoare economică, dar n-au intervenit niciodată direct asupra structurilor ereditare. Ei au exploatat doar întîmplarea, au provocat mutații și au așteptat rezultatele, sau au încrucișat organisme genetic diferite și au selecționat cele mai bune variante.

Chiar cu aceste metode simple rezultatele au fost excepționale. Este suficient să amintim doar soiurile de grîu și de orez realizate în Mexic și în Filipine, soiuri care au asigurat hrana a sute de milioane de oameni. Foarte probabil că și în viitor se vor obține, cu metodele clasice, rezultate la fel de spectaculoase. Nu va mai fi însă suficient. Alimentația unei populații mereu crescînde cere soluții noi. Cere, în primul rînd, crearea de plante care să nu epuizeze fertilitatea solului. Desigur, se pot adăuga îngrășăminte artificiale, dar ele costă enorm și reclamă o uriașă cantitate de energie, folosirea lor abuzivă ducînd totodată la poluarea chimică a solului. Oare nu se poate renunța la ele? Răspunsul îl dă chiar natura. Există unele bacterii, de exemplu specii din genul *Rhizobium*, care trăiesc pe rădăcinile unui număr limitat de plante din grupul leguminoaselor, în special. Ele fixează azotul din aer și fac inutilă prezența îngrășămintelor.

Acum apar cîteva întrebări: de ce *Rhizobium* infectează numai anumite specii?; de ce fără *Rhizobium* fasolea, de pildă, nu fixează azotul? Nu s-ar putea transfera capacitatea de a fixa azotul și altor bacterii?

Rezolvarea acestor întrebări ar însemna şi rezolvarea, în mare măsură, a necesităţilor de hrană ale populaţiei pămîntului. Iată de ce încă de acum cîţiva ani s-au căutat noi soluţii. S-a propus, de pildă, să se fuzioneze celule din rădăcina fasolei cu celulele altor plante. Poate în acest fel şi celulele altor plante ar dobîndi capacitatea de a fixa azotul, iar ulterior noile celule ar fi transferate plantelor care nu fixează azotul. După cîte se ştie, cercetările experimentale n-au dat rezultatele aşteptate, totuşi există o soluţie: transferul direct al genei care controlează sinteza azotului. Şi ea nu poate fi realizată decît prin ingineria genetică.

Dar ce este ingineria genetică, acest domeniu atît de recent şi de fascinant prin promisiunile lui?

Prin inginerie genetică se înţelege modificarea structurii ereditare a unui organism prin rearanjarea materialului genetic sau prin transfer de gene de la un organism la altul din aceeaşi specie sau dintr-o specie oarecare, apropiată sau îndepărtată filogenetic.

Ingineria genetică este produsul acestui deceniu. Ea a devenit o realitate datorită unor descoperiri remarcabile. Astfel, s-a descoperit posibilitatea de a tăia, în puncte specifice, molecula de ADN. Tăierea se face cu ajutorul unor adevărate „cuţite biologice", enzimele restrictive. S-a găsit apoi un mijloc de a uni capetele moleculelor provenite din surse diferite. S-a descoperit, de asemenea, un vector capabil să se dividă independent de nucleu — este vorba despre plasmide, mici formaţii constituite din ADN, care se divid fără să se integreze în cromozom, prezente în citoplasma bacteriilor. Ele constituie un transportor ideal al materialului genetic, cel puţin la microorganisme.

De acum încolo totul se simplifică. Nu tehnica în sine este importantă, în contextul de faţă, ci rezultatele pe care le-a obţinut sau pe care speră să le obţină bioingineria. Primele performanţe sînt uluitoare. În laboratoarele de genetică trăiesc colibacili cu genele unor stafilococi, colibacili cu genele drosofilei, colibacili cu genele unui batracian african.

Acesta este numai începutul. Ingineria genetică ne va da mai mult. S-a şi anunţat deja crearea unei bacterii capabile să distrugă petrolul de pe suprafaţa apelor. Ecologii vor saluta cu entuziasm această descoperire. Medicii aşteaptă descoperirea mijloacelor de a corecta defectele genetice. Agronomii speră să obţină soiuri de plante cu mare productivitate, iar zootehnicienii, noi rase sau specii de animale cu mare valoare economică.

Firește, genetica rămîne una dintre cele mai strălucite dovezi ale geniului uman. Nu avem nici o îndoială că mîine ea va rezolva multe dintre marile probleme ale lumii noastre. Ştim că va pune şi o serie de probleme, dar sîntem la fel de siguri că ele vor fi soluţionate.

CUPRINS

Cuvînt înainte 5
Structura materialului genetic 6
Proteinele 13
Codul genetic 14
Acizii ribonucleici 17
Reglarea activităţii genetice 20
Universul matern 22
Universul patologiei genetice umane 23
Istoria naturală a patologiei moleculare . . . 26
Mutaţii şi... mutaţii! 27
Un lanţ metabolic 28
Inserţia 31
Adiţia 31
Deleţia 32
Ereditate sau mediu — ereditate şi mediu 35
Se deschide un univers 38
Deviaţiile 39
Cromozomii de sex şi diferenţierea sexuală . . 43
Un corpuscul semnificativ 44
Anomaliile diferenţierii sexuale 47
Intersexualităţile 47
Bărbaţii XX 48
Femeile XY 49
Hermafroditismul adevărat 49

XY — o dispută pasionantă 50
Și urmările. 53
De la evoluția darviniană la evoluția nedarviniană . . 56
Evoluția genelor 68
Drumurile umanizării 71
Controlul eredității 80
„Creierul" imunologic 81
Noi, heterozigoții! 82
Diagnostic în primele luni de viață 84
Ingineria genetică — o realitate! 89

Coli de tipar 3; Tirajul 31.500; Bun de tipar: 1.IX.1977;
Comanda 191
Tiparul executat la Întreprinderea poligrafică Sibiu
REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

O succintă dar pasionantă călătorie într-unul dintre cele mai dinamice și cele mai generoase domenii ale științei contemporane — în genetica umană. O călătorie care ne dezvăluie cîteva dintre spectaculoasele achiziții ale ultimului deceniu — de la structura intimă a universului genetic la lumea cromozomilor, de la universul patologiei umane la uluitoarele performanțe ale ingineriei genetice — realizarea unor organisme pe care pămîntul nu le-a văzut niciodată, prima etapă pe drumul celui mai constant „vis" al geneticii — controlul eredității.

Călătorie în universul genetic uman răspunde în același timp, de pe poziții de avangardă, unora dintre întrebările perene ale biologiei: ce este individualitatea și care este semnificația ei, care a fost mecanismul genetic, inițial, al formării liniei care a dus la omul actual, care au fost etapele evoluției umane. Totul este prezentat de pe pozițiile geneticii.

Paginile finale au fost consacrate geneticii de mîine. Nu este vorba numai despre realizări care ieri păreau să aparțină imposibilului, ci și despre realizări care cheamă la meditație.

Călătorie în universul genetic uman se adresează tuturor celor care urmăresc drumul științei contemporane.

Editura științifică și enciclopedică Lei 2,60